Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26

MÜNCHEN, 6. SEPTEMBER 1957 **99. JAHRGANG · HEFT 36**

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. med. C. *Bennholdt-Thomsen*)

Das nervöse Kind unter Berücksichtigung von Erziehungsfehlern *)

von C. BENNHOLDT-THOMSEN

Zusammenfassung: Genetik und Milieu, Manifestationen der Nervosität bereits in den allerersten Lebenswochen: Stillschwierigkeiten, Geräusch- und andere Überempfindlichkeit. Pseudodyspepsie, Erbrechen, Schlafstörungen. Spätere Verhaltensstörungen, wie respiratorische Affektkrämpfe, Angst, Furcht, Konzentrationsschwäche, motorische Unruhe, mangelnde Ausdauer, Neigung zur Verausgabung, gesteigerte Reaktivität, sogenanntes schlechtes Aussehen, Scheinanämie, vasomotorische Schwächezustände und Hyperthermien. Abendliche „Nachtschweiße", orthostatische Albuminurie usw. Jeweils Diskutierung der Therapiemöglichkeiten.

Summary: Genetics and milieu, nervous manifestations during the first weeks of life: difficulties in breast-feeding, sensitivity to noise and other irritants. Pseudodyspepsia, vomiting, disturbed sleep. Later disturbances of behaviour, such as respiratory convulsions, anxiety, fear, weakness of concentration, motor restlessness, insufficient endurance, tendency to exhaustion, increased reactiveness. Poorly appearance, pseudo-anaemia, vasomotoric states of weakness and hyperthermias, "night-sweat" in the evening, orthostatic albuminuria etc. Therapeutic possibilities are discussed.

Résumé: Génétique et milieu, manifestations de nervosité déjà au cours des toutes premières semaines de la vie: difficultés d'allaitement, hyperesthésie à l'égard du bruit ou autres facteurs. Pseudodyspepsie, vomissements, troubles du sommeil. Troubles ultérieurs du comportement, tels que convulsions émotives respiratoires, anxiété, crainte, manque de concentration, agitation motrice, manque de persévérance, tendance à l'épuisement, réactivité excessive, soidisante mauvaise mine, pseudo-anémie, débilité vasomotorice et hyperthermies. «Sueurs nocturnes» le soir, albuminurie orthostatique, etc. Discussion des possibilités thérapeutiques.

Das nervöse Kind ist ein Faktum! Das normale Kind ist eine Utopie. Das erstrebenswerte Kind setzt klar umrissen Anforderungen an Genetik und Milieu voraus. — Die beiden letztgenannten Faktoren überschneiden sich in ätiologischer Hinsicht und in ihrer Wirkungswertigkeit besonders bei den nervösen Kindern. Die Ehewahl der Eltern gibt dafür bereits wichtige Hinweise. Selbst Kind sogenannter nervöser Eltern wird der Partner nicht e contrario gewählt, sondern in „Wahlverwandtschaft", da a priori Verständnis füreinander vorhanden; wurden doch oft die gleichen Schwierigkeiten in der Kindheit durchgemacht oder sind noch vorhanden. Das ist aber für Genetik oder das spätere Milieu, oder besser das spätere „innere" Klima derartiger Ehen von großer Bedeutung. Schon die Schwangerschaft verläuft nicht durchschnittlich, nicht nur durch sehr lebhafte Kindsbewegungen, sondern auch alle noch physiologischen Molesten werden intensiver erlebt, oft schon erlitten. Auch der Vater ist „stärker mitgenommen", durch zu große Besorgtheit oder Ich-bezogene-Gereiztheit (z. B. weil die Frau nur noch an das kommende Kind denkt usw.). Ist das Kind nervöser Eltern geboren, dann beginnen sehr früh die Manifestationen der kindlichen Nervosität. Anlagemäßig geräuschempfindlich und schreckhaft, reagiert es auf alle Lärm- (Türenschlagen usw.) und Überraschungs- (z. B. Lichtanmachen usw.) Insulte mit besonderer Intensität. Das Neugeborene der ersten Tage wird überstark durch Umweltreize während des Anlegens aufgeschreckt bzw. abgelenkt. Schon die Anwesenheit einer dritten Person im Zimmer während des Stillens kann schädlich stören. Selbst z. B. die Mittagssonne oder eine brennende Lampe können ablenken. Therapie: Leicht verdunkelter Raum, in dem sich nur die Mutter befindet, alle anderen entfernen, auch den Vater, auch die Großmutter, auch — wenn schon vorhanden — die Geschwister. Wenn möglich, zusätzliche Lärmabschirmung (Fenster schließen, Radio abstellen usw.). Noch andere Schwierigkeiten tauchen in dieser ersten Zeit auf, die durch zu lebhafte Peristaltik bedingten, zahlenmäßig gehäuften Stuhlentleerungen (oft auch spritzend und dünn) und die Neigung zu nervösem Erbrechen (nicht mit Pylorospasmus verwechseln!). Die „dünnen Stühle", die sogenannte Pseudodyspepsie des Brustkindes sind meistens harmlos. Das Kind kann trotzdem gut zunehmen, doch ist die Gefahr des Wundwerdens größer (reichlich die Haut mit Oleum zinci abdecken), in schweren Fällen 1—2 Teel. Plasmonbrei von abgedrückter Frauenmilch vorfüttern.

Frauenmilchbrei-Vorfütterung ist auch die Methode der Wahl bei dem **nervösen Erbrechen**, zusätzlich häufigere kleinere Mahlzeiten (z. B. 6 statt 5 pro die und die schon erwähnte, weitgehende Abschirmung von der Außenwelt während des Stillens (bei Flaschenkindern cavete Aerophagie [Luftschlucken] mit der Folge meteoristischer Beschwerden) und endlich 2—3mal tgl. 1 Luminalette vor dem Trinken. Ein

*) Auf Wunsch der Schriftleitung.

weiteres alt-modernes Beruhigungsmittel für Spei- und Schreikinder ist der Schnuller (Vorbedingung hygienische Handhabung: Auskochen, im Glas mit Deckel verwahren, vernünftiger Schutzring, um „Verschlucken" zu vermeiden). Immer wieder gelingt es, nervöse Brustkinder, die angeblich mit der Muttermilchmenge nicht auskommen, nicht weil diese zu gering ist, sondern weil der Säugling durch gesteigerte, überlange Schreiperioden unnötige Kalorien verbraucht, mit dem Schnuller so zu beruhigen, daß er auskommt, satt wird, sich wohler fühlt und dann auch ruhiger wird, also ein positiver Zirkulus.

Auch bei sensiblen, schlafgestörten Säuglingen (nicht einschlafen, nachts vorzeitig vor der Morgenmahlzeit aufwachen und schreien) kann der Schnuller eine Erlösung bedeuten. **Schlafstörungen** bedeuten übrigens nicht nur im Säuglings-, sondern auch in den folgenden Jahren des Kleinkinder-, Kindergarten- und auch noch des Schulalters eine bedenkliche Beeinträchtigung für Kinder und besorgte bzw. überbesorgte Eltern.

Als ich einer Mutter klargemacht hatte, daß ihr kleiner Säugling und sie als Mutter die nächtliche Ruhe brauchten — es wäre notwendig, das Kind in den folgenden Nächten schreien zu lassen bis es den physiologischen Rhythmus des nächtlichen Durchschlafens erlernt habe — berichtete sie nach einer Woche: Eines Nachts wäre sie aufgewacht und hätte beobachtet, wie ihr Mann bei abgeschirmtem Kerzenlicht auf „leisen Sohlen" seinen Sohn auf dem Arm trug, damit die Mutter nicht erwache (Väter!).

Bei Kindern jenseits des Säuglingsalters mit einfachen, durch irgendwelche exogenen Momente eingefahrenen Einschlafschwierigkeiten bewährt sich bekanntlich ein leichtes Schlafmittel (Adalin o. a.) 10 Tage hintereinander in gezuckerter Milch; ausreichend nach dem Lebensalter dosiert; 3/4 Std. vor dem Hinlegen, dann mit steigenden Pausen, 1 Tag, 2 bis 3 Tage usw., wieder herausschleichen. Anschließend (den Schlaftrunk) die gezuckerte Milch zusatzfrei aus suggestiven Gründen einige Zeit weitergeben. Je älter das Kind ist, je vielgestaltiger, polyätiologischer werden die Gründe der nervösen, pathologischen Schlafabweichungen. In diesen Fällen ist eine genaue, am besten klinische Durchtestung notwendig (dem Kindesalter sehr gemäß der von *Stabs*sche Scenotest). Sich naturgemäß auch auf den Schlaf auswirkend ist das Verhalten am Tage. Die Vielgestaltigkeit ist sehr groß. Einige charakteristische, für das nervöse Kind pathognomonische **Verhaltensstörungen** verdienen besondere Beachtung, so z. B. der respiratorische Affektkrampf: Das Kind schreit, hört auf zu atmen, wird blau, kollabiert, dann tritt, durch die Kohlensäureüberladung des Blutes ausgelöst, die erste neue tiefe Inspiration ein und der „Anfall" ist vorüber, unter Umständen kann es jedoch zu Krämpfen kommen.

Eine besondere Gefahr liegt aber darin, daß der „Anfall" die meistens nervöse Umgebung so beunruhigt, daß alles getan wird, um eine Wiederholung zu verhüten. Das begreift das Kind sehr rasch, erzwingt jetzt mit der Drohung „sonst bekomme ich meinen Anfall" die Erfüllung seiner Wünsche. Therapie beim respiratorischen Affektkrampf: Abspritzen mit kaltem Wasser, wenn das nicht erhältlich, einen spürbaren Klaps geben. Beide: Schreck- und Abschreckmaßnahme führen zu sofortigem Luftholen und — Vermeiden von Rezidiven.

Neben dieser „dramatischen Verhaltensstörung", die diagnostiziert, rasch heil- und wie gesagt, vermeidbar, sind andere Behinderungen einer „erstrebenswerten Entwicklung": Konzentrationsschwäche, motorische Unruhe, mangelnde Ausdauer, leichte Ablenkbarkeit usw., aber auch die Neigung, sich „bei allem" bis zur Erschöpfung zu verausgaben, dann die gesteigerte Reaktivität bei jeder Irritation, also z. B. die besondere Schmerzempfindlichkeit körperlich und seelisch. Es ist wichtig, die Gegenpole rechtzeitig zu entwickeln, zu fördern, z. B. die Regelmäßigkeit in der Einhaltung der Mahlzeiten bereits im ersten Lebensjahr. Sodann Anleitung zum richtigen Spielen im Spielalter (jeweils nur ein Spielzeug, angefangene Spiele zu Ende führen usw.).

Mit anderen Worten, die Konzentration und Ausdauer, „spielend" zu üben oder die vorhandenen Anlagen nicht durch Überforderung bzw. falsches Gewährenlassen zu gefährden. Für das soziale Einordnen, quasi für das „im Geschirr"-gehen-können, z. B. später in der Schule, ist frühzeitiger Kindergartenbesuch angezeigt. Auch für die Umleitung der motorischen Unruhe ist der Kindergarten nützlich. Im sogenannten Trotzalter (etwa vom 2.—4. Lebensjahr) schafft ebenfalls die Gemeinschaft mit anderen „Trotzigen" gleichen Alters eine Anpassung durch Einordnung. Das „gärtnerische Beschneiden der Auswüchse" durch liebevolle Konsequenz und das so wichtige „Begießen" durch Stützung des oft in stetem Auf und Ab sich befindenden Selbstvertrauens — oft auch „existentiell" gefährdet durch Furcht und Angst — durch gütige, immer bereite Zuwendung ist in diesen Jahren vor der Schule von zukunftsprägender Auswirkung. Das Selbstvertrauen ist noch aus einem anderen Grunde unnötigerweise durch die Umgebung gefährdet. „Gute Freunde, getreue Nachbarn und dergl." beunruhigen Kind und Eltern durch wiederholte Hinweise auf das elende, blasse (Scheinanämie) halonierte (Turgorlabilität) Aussehen der Kinder. Da diese im allgemeinen noch schlechte Esser sind, zu Bewegungshyperthermien und Farbwechsel neigen und feuchte und kalte Hände und Füße haben, wird auch der Morbus Koch erwähnt.

Das „Kind ißt nicht" ist ein rein pädagogisches Problem. Altes kinderärztliches Erfahrungsgut: Das Kind muß nicht essen, es darf essen! Kleine, konzentrierte Mahlzeiten, so daß das Kind spontan nachfordert. Nie über Essenmüssen sprechen! Scheinanämie durch Blutbild entlarven. Bewegungshyperthermien durch Messen in Ruhelage, also vor dem Aufstehen, mittags nach einem halbstündigen Ruhen und abends nach dem Hinlegen, als dann normal nachweisen. Tuberkulose: Wiederholte Tbk.-Proben zeigen stets negativen Ausfall. Wichtig — (erstmalig durch *Czerny* geklärt) — daß viele nervöse Kinder einige Stunden nach dem Einschlafen (im Moment des tiefsten Schlafes also) stark schwitzen (Pseudonachtschweiße); (der Phtisiker schwitzt gegen Morgen). Bevor die Mutter selbst schlafen geht, schaut sie noch einmal nach dem Kinde, das dann „in Schweiß gebadet". Mutter deshalb über diese physiologischen, noch völlig normalen Zusammenhänge aufklären. Gegen die Vasolabilität mit allen Zeichen des Vasomotorismus morgendliche Abwaschungen (Wassertemperatur dem Kinde angenehm), Bürstenbäder bei offenem Fenster (im Hochsommer beginnen, dann aber unabhängig von der Jahreszeit beibehalten). Mit dieser äußerst wirksamen Maßnahme wird auch der Infektanfälligkeit (z. T. Anlage, z. T. Angst vor Erkältung und dadurch falsche, überwarme Bekleidung) am besten begegnet. Vasomotorische Schwächezustände bzw. Kollapse erfordern aber eine genaue Herz- und Kreislaufuntersuchung (Blutdruck, Belastungs-EKG, Phonokardiogramm [akzidentelle Geräusche!] usw.). Bei diesen Formen neben der Hydrotherapie zusätzlich Carnigen, Peripherin oder ähnliches. Achtung bei Eiweiß im Urin, nicht kardiale, nephritische Zeichen, sondern Folge der Orthostase (Lordoseversuch). Neben der körperlichen ist auch die seelische Abhärtung im weitesten Sinne (ultima ratio in seltenen Fällen — trotz Nestwärme — vorübergehender Milieuwechsel) ganz allgemein erforderlich.

Das nervöse Kind in der Schule kann zu einer Qual für sich, Eltern und Pädagogen werden. Bekanntlich sind bei einigermaßen ausreichender Begabung tragbare Schulanforderungen (nicht Überforderungen) mit Konzentration während der Stunden und während der Schularbeiten zu meistern. Man könnte geneigt sein, die Formel aufzustellen: Schulleistung = Konzentrationsfähigkeit. Deren Schwäche bzw. fast Fehlen ist aber das Problem des meist nicht unbegabten, nervösen

Schulkindes. Darum rechtzeitiges Üben schon im Spielalter[1]). Zu Beginn und später während der Pubertät kann dann, gleichsam automatisch vom nervösen Kind ein Stellungswechsel zum schwierigen Kind erfolgen. Nervöse Eltern in einer „nervösen Ehe" und nervöse Pubertierende sind, da es die Umstände einfach mit sich bringen, Zündstoff genug für Mißverständnisse, Zusammenstöße, Entfremdungen auf Grund altersbedingtem Sich-gegenseitig-nicht-gerecht-Werdens, manchmal Nicht-gerecht-werden-Könnens. Erlebnisse, wie Pollutionen, Masturbation, Dysmenorrhoe, verstärkte und verlängerte Regelblutungen usw. sind bei diesen Kindern für die a priori gefährdete, richtige seelische Verarbeitung eine kaum tragbare, zusätzliche Belastung. Ob die Dinge Ursache oder Folge der Nervosität, ist im Einzelfalle nicht immer zu entwirren, denn gerade während dieser Entwicklungszeit stehen somato-psychische und psycho-somatische Faktoren in dauernder Wechselwirkung. Es kommt darauf an, „das Spiel auf Zeit" als zu betreuender Arzt zu gewinnen durch sachkundige Hilfe unter Berücksichtigung der *Martini*schen Forderung: Vor der Therapie die Diagnose. Zur Diagnosestellung müssen Erb- und Umwelt, besonders aber auch die jeweils momentane Lage sorgfältig analysiert werden. Auch die Berufs- und spätere Eheberatung durch den Arzt müssen die Nervosität während der Entwicklungszeit berücksichtigen. Eines ist aber mit dem Schweizer Pädiater *Glanzmann* abschließend vielleicht zu beachten: „Die erhöhte Sensibilität hat nicht nur ihre Schattenseiten, sondern sie bedeutet oft im späteren Leben die Voraussetzung für wissenschaftliche und künstlerische Leistung, zu denen der robuste Banause niemals fähig wird" *(Glanzmann).*

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. C. Bennholdt-Thomsen, Univ.-Kinderklinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg.

DK 616 - 056.48 - 053.2 : 37

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik Köln (Leiter: Prof. Dr. med. *M. Hackenbroch*)

Zur Frage der Mobilisation von Kniegelenkssteifen

von M. HACKENBROCH

Zusammenfassung: Nach grundsätzlichen Vorbemerkungen über die Berechtigung bzw. die Notwendigkeit mobilisierender Maßnahmen bei Kniegelenkssteifen werden 4 Gruppen von Versteifungszuständen herausgestellt: die Lötsteifen in funktionell günstiger und ungünstiger Stellung, die Streckhemmungen, die Beugehemmungen und die ambivalenten Steifen. Unblutige Maßnahmen und blutig-operative Eingriffe werden in ihrem Anwendungsbereich dargestellt. Mechanische Sperren und die echten Kontrakturen werden nur gestreift. Besonders auf die — sehr eingeengten — Möglichkeiten des Redressements, auf die — nicht genug beachteten — Möglichkeiten der Arthroplastik und vornehmlich der Arthrolyse wird hingewiesen.

Summary: After commenting on the justification or necessity of mobilizing measures in cases of stiffening of the knee-joint, the author describes 4 groups of various conditions of stiffening: The soldered stiffening in functionally favourable and unfavourable position, arrested stretching, arrested bending, and the ambivalent stiffenings. Operative and non-operative measures are described in their field of application. Mechanical blockage and genuine contractions are merely touched upon. Reference is made to the limited possibilities in the employment of manual corrections and to the good possibilities of arthroplastic and arthrolysis, the two latter having, up to now, not been sufficiently recognized.

Résumé: Après des observations préliminaires fondamentales sur le fondement ou la nécessité de mesures mobilisatrices dans les raideurs de l'articulation du genou, l'auteur met en évidence 4 groupes d'états de raideur: les raideurs à sondure en position fonctionnellement favorable ou défavorable, les inhibitions d'extension, les inhibitions de flexion et les raideurs ambivalentes. Il expose le champ d'application des mesures non sanglantes et des interventions sanglantes. Les blocages mécaniques et les contractures vraies ne sont qu'effleurés. Il insiste surtout sur les possibilités — très restreintes — du redressement, sur les possibilités — trop peu observées — de l'arthroplastie et notamment de l'arthrolyse.

Zwar ist das Bestreben, versteifte Gelenke wieder beweglich zu machen, ein vordringliches Anliegen aller Wiederherstellungsbemühungen, aber die eigentümliche Verflechtung der statischen mit den kinetischen Funktionen an der unteren Gliedmaße bringt es mit sich, daß Einschränkungen und Kompromisse mit in Kauf genommen werden müssen. Unter pathologischen Verhältnissen kann Beweglichkeit mit Schmerzen verknüpft sein; sie ist außerdem ein die Abnützung gewisser Bauelemente des Gelenks fördernder Faktor. So erklärt es sich, daß sie aus therapeutischen Gründen in der Arthrodese geopfert wird. Aber es ist eine überall in der zivilisierten Welt heute zu beobachtende Erscheinung, daß am Kniegelenk die Arthrodese beim Kranken an Beliebtheit verliert, aus wahrscheinlich sehr verschiedenen Gründen: wegen der fortschreitenden Mechanisierung unserer Lebens- und Arbeitsweise, der mehr und mehr bevorzugten Sitzhaltung bei der Arbeit, aber auch aus psychologisch-ästhetischen Gründen, aus dem Bestreben, nach außen hin nicht auffällig zu sein, das so wichtige Unversehrtheitsgefühl zu schonen. Die Beugebewegung des Kniegelenks, eines Mittelgelenks, ist für das Gehen und Sitzen schwer entbehrlich, so wie die Streckstellung für das Stehen wesentlich ist. An beiden Beanspruchungsarten, Beugen und Strecken, ist die Muskulatur wesentlich beteiligt, um so mehr, je stärkere Beugegrade bei der Stützfunktion zur Ausführung kommen. Alle Fragen der Kniegelenksmobilisation müssen unter genauer Beachtung der Muskelverhältnisse betrachtet werden. Selbst für die absolute Lötsteife sind die ober- und unterhalb des Kniegelenks gelegenen Muskeln noch wichtig. Die Bewegungs- und die Stützfunktion lassen sich nur gewaltsam trennen. Nur bei wenigen Bewegungen findet keine Belastung durch das Körpergewicht, durch die Schwerkraft, statt. Sie wird beim Kniegelenk, soweit es nicht völlig, bis 180 Grad, gestreckt ist, eine beugende Wirkung auslösen müssen. Der in der heutigen Orthopädie vorhandene Drang zur Arthrodese ist nur begründet bei ungenügender muskulärer Sicherung und bei schweren Veränderungen der Stütz- und Gleitflächen. Unblutige Mobilisationen und Arthrolysen sind berechtigt bei noch genügend vorhandener muskulärer Sicherung und erhaltenen Stütz- und Gleitflächen, mit anderen Worten dann, wenn die knöcherne Gelenkform und der hyaline Knorpel noch erhalten sind. Hierbei wird man, was den ossären Bestand angeht, keine erheblichen Abweichungen von der Normalform in Kauf nehmen können, während man

[1]) Pro scola est, dum ludere videmur.

erfahrungsgemäß beim hyalinen Knorpel großzügig sein kann. Eine Ausnahme bildet die Arthrosis deformans, wenn sie irritierenden, weil „destruierenden", Charakter hat. (Dieser ist allerdings bei der Kniegelenksarthrose verhältnismäßig selten anzutreffen.)

Generell gesehen hängt die Indikation für mobilisierende Maßnahmen bei chronischen Kniegelenkssteifen in erster Linie von der pathologischen Ausgangssituation ab, weiterhin von der funktionellen Bewertung, schließlich auch von der sozialen Situation und letztlich von der psychologischen. Die letztere verlangt heute eine stärkere Beachtung als früher, oft im Zusammenhang mit der sozialen Lage. Die funktionelle Bewertung einer Kniegelenkssteife hängt wieder eng mit der pathologisch-anatomischen Situation zusammen, vor allem aber auch mit den oben angedeuteten statisch-dynamischen und kinetischen Gesichtspunkten.

Hiernach müssen folgende Situationen unterschieden werden:

1. Die **völlige Lötsteife in guter Stellung** (Winkel von 170 Grad). Die Mobilisierung, die hier im allgemeinen nur in einer Arthroplastik bestehen kann, wird nur aus besonderen individuellen Gründen sozialer und psychologischer Art in Frage kommen, und nur dann, wenn nicht irgendwelche Gegengründe vom Pathologisch-Anatomischen her geltend zu machen sind.

2. Die **Lötsteife in ungünstiger Stellung,** bei größerer Beugestellung oder größerer Streckstellung. Hier wird man häufig mit Osteotomien auskommen, durch die sich die optimale Stellung meist leicht erreichen läßt. Die Aussichten für eine Arthroplastik aus einer solchen Stellung heraus sind wegen der sekundär damit verbundenen Muskelschädigung etwas verringert, so daß man gelegentlich zweizeitig operieren muß, erst die Stellungskorrektur vornehmen, dann die Arthroplastik, aber nur dann, wenn nach der Stellungskorrektur die Voraussetzungen einer Arthroplastik noch gegeben sind.

3. **Das teilversteifte Kniegelenk,** und zwar das in seiner Streckbewegung gehemmte Knie. (Die sonst vorzügliche Nomenklatur von *Payr* sei hier bewußt aufgegeben, um die Darstellung zu vereinfachen.) Alle streckgehemmten Kniegelenke sind funktionell ungünstig, weniger wegen der bis zu einem gewissen Grade nützlichen Verkürzung, sondern wegen der Verschlechterung der Statik. Die Grenze des noch Tolerierbaren liegt etwa bei 160 Grad. Die für die Stützfunktion aufzuwendende Muskelkraft muß um so größer sein, je größer der Verlust an Streckfähigkeit ist.

4. Das durch Verlust an Beugefähigkeit teilversteifte Knie, also **das beugegehemmte Knie.** Sonderfall dieser Gruppe ist das nur im patellaren Gelenk versteifte Knie, dessen Beugung gewöhnlich bei etwa 160 Grad begrenzt ist. Hierher gehört auch der klassische Fall der Payrschen Strecksteife, eine der häufigsten und dankbarsten Indikationen für eine Mobilisierung. Auch relativ geringe Erweiterungen der Beugung sind schon sehr erwünscht. Im allgemeinen sind 120 Grad schon ausreichend, um den meisten Alltagsbeanspruchungen zu genügen.

5. Die **ambivalenten Teilversteifungen,** wo also sowohl Streck- wie Beugebewegung eingeschränkt sind. Hierbei ist zunächst Gewicht auf die Erreichung voller Streckfähigkeit zu legen. Hierdurch ergibt sich oft die Notwendigkeit zweizeitigen Vorgehens. Diese Fälle zählen zu den therapeutisch schwierigsten.

Die Aufzählung läßt die mechanischen Sperren außer Betracht. Sie stellen ihre eigenen Probleme, können aber, nach Beseitigung der Sperre, durch die sekundären Veränderungen, die sich bei längerem Bestehen einstellen, auch unter die sub 3 und 4 genannten Kategorien fallen. Auch die echten muskulären Kontrakturen sind außer Betracht geblieben. Es sind keine eigentlichen Steifen. Allerdings können auch sie sekundär sich bei längerem Bestehen dazu entwickeln, und zwar durch Schrumpfungsvorgänge und Adhäsionsbildung.

Als **Behandlungsmittel** zum Zwecke einer Mobilisation, d. h. einer Erweiterung des Bewegungsumfanges, stehen konservative und operative Mittel zur Verfügung: das langsame und das forcierte Redressement auf der einen, die Arthroplastik und die Arthrolyse auf der anderen Seite. Die Arthroplastik des Kniegelenks hat heute ihre fest umrissene Indikation, eine gut ausgearbeitete, wenn auch nicht in allen Einzelheiten standardisierbare Technik, und ihre Ergebnisse können bei Einhaltung der für die Indikationsstellung maßgebenden Regeln als gut und dauerhaft bezeichnet werden. Ich verfüge über mehr als 30 Jahre zurückliegende Beobachtungen von Kniegelenken, die auch heute noch unverändert durch schwere Arbeit beansprucht werden. Diese Nearthrosen zeigen besonders bemerkenswerte Bilder funktioneller Formung der Gelenkenden.

Eine im Jahre 1923 bei einer traumatischen, kriegsbedingten Ankylose ausgeführte Arthroplastik wurde etwa 1 cm oberhalb des eigentlichen Gelenkspalts angelegt. Es hat sich von seiten des Knochens eine kräftige Pfanne mit wallartig erhöhten Rändern gebildet, entsprechend den klassischen Fickschen Schleifversuchen. (Näher beschrieben in Zschr. Orthop. [1951], Verhandlungsband des D. Orth. Kongr.) Der Träger dieser Nearthrose konnte bis zum Jahre 1953 verfolgt werden. Damals verrichtete er noch, wie in vorangegangenen Jahren körperlich schwere Arbeit als Maurer.

Als Ergebnis von immer wiederholten Nachuntersuchungen zahlreicher operierter Fälle stellt sich mir die Frage der Kniearthroplastik so dar: für ein gutes dauerhaftes Ergebnis bürgen eine naturnahe Formung der Gelenkenden, eine angemessene, aber eher kleine als große Resektion, vor allem gute Haut- und Muskelverhältnisse, Fehlen von adhärierenden, meist tief bis auf den Knochen reichenden Narben, Schonung des Bandapparates, allmähliche Gewöhnung an die Belastungsfunktion bei frühzeitiger Aufnahme der Bewegungsfunktion (evtl. zeitweise Entlastung durch Stützapparat), sorgfältige, von erfahrener Hand geleitete und durchgeführte Nachbehandlung. Die Frage des Interpositums ist mir stets zweitrangig erschienen. Bekanntlich kann man ja, wie *Schmerz* schon vor Jahren gezeigt hat, auf Interpositionen auch ganz verzichten. Meist erweitert sich die Beweglichkeit im Laufe der Jahre unter funktionellem Reiz noch, so daß auch von hier aus gesehen keine Notwendigkeit besteht, durch erhebliche Resektionen die Beweglichkeit sofort in größerem Umfange zu erzwingen. Kleinere Resektionen vermeiden die Entstehung muskulärer Insuffizienz und von Instabilität. Wenn sich auch kein echter hyaliner Knorpel zu bilden pflegt, so doch ein durchaus leistungsfähiger und dauerhafter Faserknorpelbelag. Im ganzen gesehen sollte man von der Arthroplastik des Kniegelenks wesentlich häufigeren Gebrauch machen, mag sie auch, wenigstens einstweilen noch, der Hand besonders Erfahrener vorbehalten bleiben.

Bei den in Gruppe 3 und 4 genannten teilversteiften Kniegelenken ist, wenn eben möglich, der Grundsatz anzuwenden, zunächst soviel wie möglich an Bewegungszuwachs durch konservative langsame Dehnungen zu erreichen. Dazu eignet sich besser als eine längere Zeit durchgeführte Behandlung mit Extensionsverbänden der Zug im Quengelgipsverband oder mit der Quengelschiene. Aktive und passive Gymnastik wird bei diesen Fällen ohnehin nur in den seltensten Fällen ausreichen, die Beweglichkeit wesentlich zu erweitern. Passive Gymnastik erreicht statt dessen u. U. eine Festigung der bindegewebigen Widerstände. Auch die konzentrierte Beanspruchung in Form des Versehrtensports reicht oft nicht aus. Wo nun auch der Dauerzug im Quengelverband nicht ausreicht, treten operative, entsperrende Maßnahmen in den Vordergrund. Denn das weitere „unblutige" Mittel des Redressement forcé hat beim Kniegelenk nur eine sehr schmale Anwendungsbreite. (Einfache Ruhesteifen und Adhäsionssteifen, wie sie in der Nachbehandlung von aseptischen Arthrotomien in den ersten Wochen auftreten können.) Zweifellos wird der besonders Erfahrene auch in anderen Fällen dieses Verfahren mit Erfolg anwenden können, aber im allgemeinen sind die Gefahren zu groß: Rupturen der Rektussehne, besonders am Ansatz des Ligamentum patellae, Patellarbrüche, Schienbeinkopfbrüche, Reluxationen des Schienbeinkopfes, Knorpelschädigungen können leicht eintreten. Vermindert werden diese Gefahren

durch etappenweises Redressieren, oder dadurch, daß nach möglichster Erweiterung des Bewegungsraumes nur der letzte Rest, etwa einer völligen Streckung bis 180 Grad, dem Redressement vorbehalten bleibt; auch dadurch, daß man bei Beugehemmungen sich mit einem Winkel von annähernd 90 Grad begnügt. Vor allem darf nicht, wie das gelegentlich immer wieder zu beobachten ist, das Kniegelenk nach dem Redressement ohne Verband bleiben, sondern es muß für wenigstens 3 Tage die erreichte Stellung im Gipsverband festgehalten werden. Auf einen besonders demonstrativen Fall habe ich einmal ausführlicher hingewiesen (Zschr. Orthop. [1946], Kontrakturen und Gelenksteifen).

Auf drei besondere Situationen sei noch aufmerksam gemacht: die erste, die der einfachen Ruhe- und Adhäsionssteife, wurde schon genannt. Die zweite ist die **echte rheumatische, meist ambivalente Steife.** Meist stehen die Kniegelenke in mehr oder weniger ausgesprochener Beugestellung und haben nur noch wenig offenen Bewegungsraum. Will man in solchen, oft durch die Mitbeteiligung anderer Gelenke komplizierten Fällen, die Kranken wieder zum Gehen bringen, muß zunächst für eine möglichst vollständige Streckung gesorgt werden. Dabei kann es erfahrungsgemäß leicht zu einem bisweilen totalen Verlust an Beugung kommen. Diese Gefahr kann bis zu einem gewissen Grade vermieden werden durch langsames Quengeln, mit Hilfe der von *Schede* angegebenen Sicherung des Schienbeinkopfes gegen Subluxation, durch sehr langsames, etappenweises Vorgehen, durch Abwarten eines reizfreien Intervalls. Entscheidend ist stets der allerdings von außen auch röntgenologisch nicht ganz sicher zu beurteilende Zustand des Gelenkknorpels, der u. U. nach erfolgter Streckung dem hierdurch verstärkten Gelenkinnendruck nicht gewachsen ist. So gut wie regelmäßig geht auch dann, wenn es nicht zur Ausbildung einer Lötsteife nach der Streckung kommt, ein erheblicher Teil des Beugeraumes verloren —, zweifellos das kleinere Übel gegenüber dem Gewinn der Lokomotion. Für diese Fälle gilt ebenfalls, daß sie eine *größere therapeutische Aktivität* verdienen; denn die rheumatische *Beugesteife* beider Kniegelenke fesselt den Rheumatiker ans Bett und an den Rollstuhl. Gegen die *Strecksteife* dagegen, die das funktionell weniger große Übel ist, gibt es ausgezeichnete operative Hilfe in der Arthroplastik, die allerdings hier ein besonders hohes Maß an Vorbehandlung der Muskulatur und der Trophik der Gewebe erfordert. Besonders hinzuweisen ist noch auf die oft hervortretende Neigung der „redressierten" rheumatischen Kniesteifen zum *Rezidiv*, die besondere Beachtung in der Nachbehandlung verlangt (Schienenbehandlung). Außerdem ist die Zusammenfassung dieser Fälle unter der Sammelbezeichnung „rheumatisch" allzu summarisch; denn es gibt einzelne, nach Infektarthritiden unbekannter Ätiologie zurückbleibende Steifen, die wesentlich nur kapsulär bedingt sind. Diese können ein ausgezeichnetes günstiges Anwendungsgebiet des Redressements darstellen. Man kann das annehmen, wenn im Röntgenbild keine Verschmälerung des Gelenkspalts zu sehen ist. Es ist dann auch keine Spätarthrose zu befürchten, wie ich einer Beobachtung entnehme, die ich durch 17 Jahre hindurch verfolgen konnte.

Der dritte Sonderfall wird, wie schon angedeutet, durch die harte oder weiche Verlötung des patellaren Gelenks bei intakt gebliebenem Hauptgelenk dargestellt. Bei Hartlotsteife muß eine Teilplastik gemacht werden, nach deren Gelingen erst in einem zweiten Akt eine *Arthrolyse* die Gesamtmobilisierung zu erbringen hat. Bei Weichlotversteifung kommt man gelegentlich mit der Arthrolyse allein aus. Die völlige Exzision der Patella, wie sie gelegentlich empfohlen wird, zuletzt noch von *A. W. Fischer* und von *Merle d'Aubigné*, hat nach unserer Erfahrung doch zuviele Nachteile, deren wesentlichster die muskuläre Insuffizienz des Rektus ist. Auch gegen die Störung der dynamischen Beanspruchung des Gelenks nach Entfernung der Kniescheibe, die ja mechanisch eine sehr wesentliche Rolle spielt *(Fürmaier)*, wäre manches einzuwenden.

Für zahlreiche Fälle von Teilsteifen des Kniegelenks kommt die operative Entsperrung durch die **Arthrolyse** in Betracht, einen Eingriff also, der sich von der Arthroplastik vor allem durch das Erhaltenbleiben der Gelenkflächen unterscheidet. Sein besonderes Anwendungsgebiet liegt demnach bei den Steifen, die zwar unter Umständen nur noch geringe Reste von Beweglichkeit zeigen, aber keine totale Verlötung, und wo der Gelenkspalt in ausreichender Breite erhalten ist. Die Bewegungssperre darf also nicht im Gewebe des Knochens und Knorpels liegen, sondern muß sich auf Adhäsionen, Schrumpfungen im Gebiet der Kapsel, der muskulären und tendinösen Gleitflächen und der Muskeln selbst beschränken. Hier ist vor allem der Zustand dieser Gewebe, einschließlich der Haut, ausschlaggebend für Indikation und Erfolg. Ältere Ruhesteifen mit geringer Beteiligung von Narben und Schwielenbildungen eignen sich am besten dazu, vor allem, wenn das Patellarspiel noch ganz oder großenteils geblieben ist. Wenn man die Weichteile rund um das Kniegelenk von ihrer Unterlage abschieben kann, ist die Situation am günstigsten, wie kürzlich *R. Judet* gezeigt hat. Bei Komplikationen durch Narbenschwielen und Adhäsionen am Femur und durch starke Schrumpfungen der Muskulatur im Gebiet des Quadrizeps und des Tensor fasciae (auch im Bereich der Fascia lata selbst), ist die Arthrolyse erheblich schwieriger. Sie verlangt dann mindestens noch eine plastische Rektussehnenverlängerung nach *Payr*, die ich gelegentlich auch durch plastische Verlängerung des Lig. patellae oder durch Verlagerung von dessen Ansatz von der Tuberositas tib. nach oben ersetze. Die Schrumpfungen der Kapsel müssen durch offene parapatellare Inzisionen beseitigt werden, die es ermöglichen, daß sich die dorsalen Partien nach hinten, zur Fossa popl. zu, verlagern können, um die Beugung freizugeben. Ist vollends die Gelenkhöhle durch bindegewebige Schwielen ausgefüllt und versperrt, dann müssen auch diese exzidiert werden. In solchen Fällen entwickelt sich der im Idealfall ziemlich begrenzte Eingriff zu einem sehr umfangreichen und schwierigen Vorgehen, das an Schwierigkeiten eine Arthroplastik überragen kann.

Der Eingriff ist von 2 Gefahren bedroht: von der Hautnekrose auf der Streckseite des Gelenks und von der muskulären Insuffizienz des Quadrizeps. Die erste läßt sich am besten vermeiden dadurch, daß man für die ersten Tage auf die Ausnützung der erreichten Beugemöglichkeit verzichtet, sondern sich mit etwa 150 Grad auf Schienenlagerung begnügt, und erst nach etwa 4—5 Tagen auf 100 bis 120 Grad geht. Der zweite Nachteil der muskulären Insuffizienz (fehlende aktive Streckung) ist funktionell nicht so erheblich zu bewerten, weil die meist vorhandene aktive Streckmöglichkeit bis ca. 150 Grad vom Patienten nicht als störend empfunden wird, wenn wenigstens überhaupt eine (passive) Streckfähigkeit bis wenigstens 170 Grad erhalten ist. Zahlreiche Beobachtungen zeigen, daß sich solche Kranke auch auf Treppen durchaus normal bewegen können (genügende Beugemöglichkeit bis wenigstens 120 Grad vorausgesetzt), und daß sie den Beugegewinn ganz eindeutig als erheblichen Vorteil bewerten. Immerhin gilt das, was für die Arthroplastik gesagt wurde, in erhöhtem Maße auch für die Arthrolyse des Kniegelenks: sie verlangt sehr viel Erfahrung und operatives Können, aber sie ist auch sehr dankbar, wenn sie unter den unerläßlichen indikatorischen Voraussetzungen mit richtiger Technik ausgeführt wird. Da diese letztere ganz vom pathologisch-anatomischen Ausgangsbild abhängt, bei dem die Haut- und Muskelverhältnisse von größter Wichtigkeit sind — abgesehen von der selbstverständlichen Beachtung der Knorpelverhältnisse (Röntgenbild!) — ist eine genaue anatomische und funktionelle Analyse der Ausgangssituation für den Erfolg entscheidend.

Schrifttum: Ausführliches Verzeichnis im Handbuch der Orthopädie, Bd. I, unter *Hackenbroch, M.:* Die Gelenksteifen (S. 62—89).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. M. *Hackenbroch*, Orthopäd. Univ.-Klinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg.

DK 616.728.3 - 007.277 - 089

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. med. V. *Hoffmann*)

Der Magenkrebs — Stand seiner Behandlung

von V. HOFFMANN

Zusammenfassung: Der heutige Stand der Behandlung des Magenkarzinoms, ihr Fortschritt und ihre mögliche Verbesserung werden beleuchtet. Für die Frühdiagnose ergibt sich die Forderung, bei nichtbeeinflußbaren Magenbeschwerden in jedem Erwachsenenalter sehr bald eine Röntgenuntersuchung durchzuführen, beim Ulcus ventriculi die Möglichkeit maligner Entartung zu bedenken und bei Spätbeschwerden nach Geschwürsoperation auch ein Karzinom differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen. Die Chirurgie ist bemüht, durch örtliche Ausweitung der Operation und durch Einbeziehen höherer Lebensalter die Heilungsziffer zu heben. Die Probleme der Gastrektomie und ihre Nachbehandlung sowie der Magenresektion im hohen Alter werden umrissen und durch eigene Beobachtungen veranschaulicht.

Summary: The present therapeutic conditions in gastric cancer, the advances and possible improvements are discussed. For the early diagnosis, an X-ray is necessary in all cases of irresponsive gastric complaints in adults. The possibility of a malignant degeneration of gastric ulcers must be born in mind. In cases of later occurring complaints following the operative removal of a gastric ulcer, the development of cancer must be taken into differential diagnostic considerations. The surgeon attempts to increase the rate of survival by local extension of operation and by operating also on higher age groups. The problems of gastrectomy and its follow-up treatment, as well as gastric resection in old age are outlined and illustrated by own observations.

Résumé: L'auteur expose l'état actuel du traitement du cancer de l'estomac, les progrès réalisés et les possibilités d'un perfectionnement. Pour le diagnostic précoce, il est indispensable: de procéder dans les embarras gastriques non influençables, à tout âge adulte, le plus tôt possible à une exploration radiologique, de considérer, dans l'ulcère gastrique, la possibilité d'une dégénérescence maligne et, dans les troubles tardifs consécutifs à une intervention chirurgicale, de tenir compte d'un cancer. La chirurgie s'efforce de relever le taux des guérisons par l'extension locale de l'opération et par l'inclusion des âges avancés. L'auteur expose les problèmes de la gastrectomie et son traitement secondaire ainsi que de la résection gastrique et les illustre par de propres observations.

Als wirksame Behandlung des Krebses im Magen-Darm-Kanal gibt es heute nichts anderes als die Operation. Beim Magenkrebs hat sie bisher eine **Fünfjahresheilung** von durchschnittlich nicht mehr als 20% erreicht. Sie liegt somit unter der des Kolonkarzinoms von 60% und der des Mastdarmkrebses von etwa 50%. Damit sind die Heilungen durch Resektionen gemeint. Die Erfolgsziffer aller, auch der inkurablen Karzinome ist natürlich kleiner, beim Magenkrebs besonders niedrig. Die zurückstehenden Heilerfolge des Magenkarzinoms werden immer wieder beklagt; wir fragen nach den Gründen dieser schlechteren Ergebnisse und möchten sie bereinigen. Sie liegen zweifellos darin, daß der Magenkrebs bei der Operation gewöhnlich schon ausgedehnt ist, sei es im Magen selbst oder noch schlimmer in seinem dichten Lymphgefäßsystem und darüber hinaus. Die Resektionsquote war geringer als 50%. Die wesentlich besseren Resultate am Dickdarm sind verständlich. Beim Kolonkarzinom liegt es daran, daß es sich frühzeitig meldet, indem es zum Darmverschluß führt und eine Operation zu einer Zeit dringend macht, da es noch auf die Darmwand beschränkt und nicht in das Mesokolon eingebrochen ist. So weit sind wir schon seit über 3 Jahrzehnten. Beim Mastdarmkrebs sind die Fünfjahresheilungen in letzter Zeit von früher etwa 30% auf nunmehr 50% gestiegen. Die gering gewordene Operationsmortalität erlaubt das radikalere Vorgehen auf abdomino-sakralem Wege als Methode der Wahl, so daß rein sakrale Operationen zurückgestellt werden können *(Guleke)*. Es ist also wieder offenbar, daß die Operation früh und radikal genug erfolgen muß. In der Tat finden sich im amerikanischen Schrifttum der letzten Jahre zuverlässige Statistiken, welche bei Magenkarzinom ohne nachweisbare Drüsenmetastasen einen wesentlich höheren Hundertsatz der Fünfjahresheilung nach Resektion angeben. So hat *G. T. Pack* (New York) 45% errechnet. *D. B. Shahon, S. Horowitz und W. D. Kelly* (Klinik *Wangensteen*, Minnesota) stellen nach Resektion ohne Lymphdrüseninfiltration bei den Kranken der Jahre 1936—1949 eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 44,1% und bei denen der Jahre 1946—1949 sogar eine solche von 57,1% fest. *W. Walters und J. Berkson* (Mayo Clinic) geben bei Magenresektion wegen Karzinoms ohne Berücksichtigung des Befallenseins der Drüsen 34,8% an. Das ist ein Lichtblick und zugleich eine präzise begründete Mahnung, die Frühdiagnose mit allen Mitteln zu erstreben.

Im folgenden möchte ich den heutigen Stand der Therapie, ihren Fortschritt und ihre mögliche Verbesserung beleuchten. Ich nehme vorweg, daß ein ärztlicher Idealismus im Einzelfall immer wieder notwendig ist, wenn wir das Letzte heben wollen. Wir müssen also auf die Frühdiagnose und die mögliche Ausweitung des radikalen Eingriffes zu sprechen kommen.

Die **Schwierigkeit der Frühdiagnose** beruht auf dem stillen Anfangsstadium, das die ernste Krankheit bagatellisiert. Mancher Kranke — und mancher Arzt — nimmt eine Gastritis an, motiviert sie auch und läßt die Zeit verstreichen, d. h. die Geschwulst wachsen. Bis zur treffsicheren Diagnose vergehen nach *Gray* (1952) durchschnittlich 14 Monate, von denen 7,8 zu Lasten des Kranken und 6,4 zu Lasten des Arztes zu rechnen sind. Die vorgebrachten Beschwerden sind gering und scheinen eine Röntgenuntersuchung nicht zu rechtfertigen. Vielfach bestehen nur ein Druck in der Magengegend, Appetitlosigkeit, Aufstoßen und eine gewisse Abgespanntheit. Wenn dann der Arzt nach weiteren Zeichen sucht, so kann er zu oft nichts Verdächtiges finden oder sogar von der Fährte abgelenkt werden. Man muß wissen, daß der am Magenkrebs Erkrankte heute nicht nur ganz ausnahmsweise erst im 4. Lebensjahrzehnt steht, daß er eine lange Magenanamnese haben kann, weil er vorher an Gastritis oder am Geschwür gelitten hat, daß die Säure-





1. Jahr
Ulcus ventriculi

3. Jahr

5. Jahr
Maligne Degeneration

Abb. 1

werte des Magens norm- oder auch einmal hyperazide sein können, daß die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in einem großen Hundertsatz gar nicht oder nur gering beschleunigt ist, daß oft keine Abnahme, gelegentlich sogar eine leichte Zunahme des Körpergewichtes festzustellen ist. Ein Tastbefund wird in der Hälfte der Fälle erhoben und entspricht nicht einem Frühstadium.

Einen Überblick über Daten und Befunde, die wir bei 411 in unserer Klinik behandelten Magenkrebskranken erheben konnten, hat *Steinforth* (1952) in dieser Wochenschrift veröffentlicht und folgende Feststellungen mitgeteilt: Magensaft: normazid 10%, hyperazid 14% — Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit: gering beschleunigt 37%, normal 28% — Körpergewicht: geringer Verlust 30%, Zunahme 18% — Anamnese: 6 bis 12 Monate 23%, über 12 Monate 27% — palpabler Tumor 51%.

Die Frühdiagnose des Magenkrebses beruht heute auf der **Röntgenuntersuchung.** Sie besitzt einen hohen Grad von Sicherheit. Voraussetzung ist ein erfahrener Untersucher. Ich stimme *Gray* durchaus zu, wenn er ihre Richtigkeit für 90% der Magenkrebse errechnet hat; vielleicht ist sie noch etwas höher. Aus meiner langen — auch kassenärztlichen — Tätigkeit glaube ich die Verhältnisse in Köln zu überschauen und möchte die Bemühungen und Leistungen des Strahleninstitutes der AOK (Prof. Dr. *W. Teschendorf*) in den 30 Jahren des Bestehens rühmen. — Andererseits ist der Wert der Gastroskopie und der Laparoskopie nach meinen Erfahrungen gering, und ich pflichte damit *Nissen* bei, wenn er folgendes Urteil abgibt: „Die großen Hoffnungen, die man auf die gastroskopische Untersuchung gesetzt hat, haben enttäuscht. Sie versagt gerade bei den Tumoren, deren röntgenologische Darstellung schwierig sein kann: das sind Karzinome von Fundus und Pylorus. Für das Gastroskop bleiben die beiden Regionen unsichtbar." — „Die Laparoskopie leistet kaum etwas Entscheidendes zur Frühdiagnose; sie gibt aber Auskunft über intraabdominelle Metastasierung."

Für die Frühdiagnose sind 3 konkrete Forderungen zu erheben: 1. Bei unbestimmten, nicht beeinflußbaren Magenbeschwerden soll sehr bald in jedem Erwachsenenalter eine sorgfältige Röntgenuntersuchung durchgeführt werden. Was verschlägt sie? Es darf nicht sein, daß sie erst nach einer längeren Zeit erfolglos durchgeführter medikamentös-diätetischer Behandlung von dem Kranken dem Arzt vorgeschlagen wird: „Herr Doktor, wollen wir nicht röntgen?!" 2. Handelt es sich um ein Ulcus ventriculi, muß die Möglichkeit maligner Entartung und auch eine Verwechslung mit einem Karzinom bedacht werden. Der Arzt soll dann auf die Resektion drängen, d. h. noch bevor die Komplikation der malignen Degeneration eingetreten ist oder bei der mindesten Unsicherheit der Wesensart des geschwürigen Prozesses. 3. Der Arzt muß wissen, daß bei einem Menschen, der wegen der Geschwürskrankheit operiert worden ist, nach Jahren ein Karzinom im Magen entstehen kann. Postoperative Beschwerden dürfen nicht nur auf eine Gastritis oder ein Anastomosengeschwür bezogen werden, sondern sind ganz besonders nach einem langen, freien Intervall (von 10—30 Jahren) auf ein Karzinom verdächtig.

Auch andere vorausgegangene Krankheiten bzw. Operationen (z. B. Cholezystektomie) können von der Frühdiagnose des Magenkarzinoms ablenken, wenn die unbestimmten Beschwerden kurzerhand als „Rückfall" gedeutet werden.

Zu diesen 3 Punkten seien mir wenige bezeichnende Streiflichter erlaubt.

1. Für das im ganzen **stumme Anfangsstadium** des Magenkrebses ist bezeichnend, daß ich mehrfach Menschen erlebt habe, bei denen lediglich aus einem äußeren Grunde (Lebensversicherung, Anstellung u. a.) eine Röntgenuntersuchung des Magens durchgeführt und dabei ein fortgeschrittener Krebs festgestellt wurde.

2. Die **krebsige Entartung des Ulcus ventriculi** kann durch den Vergleich von Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Zeiten erkannt werden. Diese Möglichkeit eröffnet sich uns immer mehr und darf nicht versäumt werden. Ich lege 2 Beispiele mit entsprechenden Befunden vor, in denen histologisch das Ulkuskarzinom erwiesen worden ist.

Die 63j. Frau litt seit etwa 3 Jahren an Magenbeschwerden und machte 2 Kuren durch. Im letzten Halbjahr trat eine Verschlimmerung ein: Übelkeit und Erbrechen, allgemeine Körperschwäche und erheblicher Gewichtsverlust. Die 3. Röntgenuntersuchung stellte ein Karzinom fest.





Initiale Blutung (Gastritis)

Nach 4 Monaten (Nische)

Nach 9 Monaten (Wandstarre und Aussparung)

Abb. 2

Der im 65. Lebensjahr entstandene Geschwürsprozeß am Magenwinkel machte sich durch eine initiale Blutung bemerkbar. Das Röntgenbild zeigte zunächst nur eine Gastritis, bei der 1. Kontrolle eine kleine Nische und ließ nach ¾ Jahren ein Karzinom erkennen. Dieses wurde durch die Operation als Ulkuskarzinom (infiltrierende Epithelzapfen in der kallösen Schwiele, Lymphknotenmetastasen an der kleinen Kurvatur) bestätigt.

3. Für die **späte Karzinomentstehung nach Resektion** oder Gastroenterostomie wegen Geschwürs möchte ich nach meinen

Erfahrungen an 40 Nachoperationen in den letzten Jahren diagnostisch folgendes bemerken: Schmerzen und Gewichtsabnahme traten stärker hervor als sonst beim Karzinom, Stenoseerbrechen bestand in der Hälfte der Fälle, auch die Blutung war häufiger.

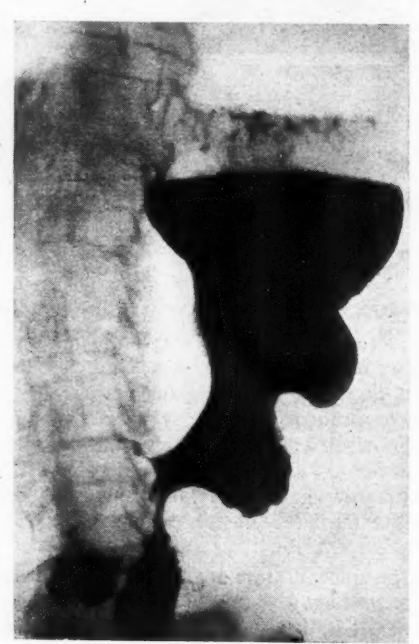


Abb. 3: Antrumkarzinom im G.-E.-Magen

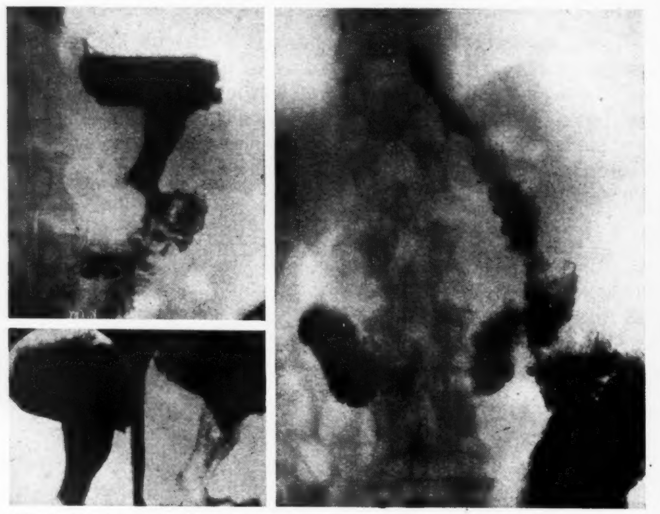


Abb. 4: Szirrhöses Karzinom im Resektionsmagen (Ulcus duodeni!), weshalb eine Gastrektomie ausgeführt wurde

Die Röntgenuntersuchung ist auch hier von größter Wichtigkeit und gibt charakteristische Befunde. Ich stelle 3 Typen heraus. Bei der einfachen G.-E. zeigt das Karzinom des Antrums eine strichförmige Einengung, die nicht auf jedem Bild erscheinen muß, so daß irrtümlich eine Resektion angenommen wird (Abb. 3). Besteht eine Stenosierung der Anastomose, so ist die erweiterte, gestaute zuführende Schlinge immer nachweisbar, während die Enge selbst überdeckt sein kann. Das Karzinom oberhalb der Anastomose zeigt Bilder des schrumpfenden Szirrhus (Abb. 4) sowie des polypösen und auch des schüsselförmigen Krebses (Abb. 5). Bei ausgedehnter Resektion ist es schwer nachweisbar (Abb. 5). Differentialdiagnostisch müssen Nahteinstülpungen und Wulstbildungen des Anastomosenringes bedacht werden.

Die Klippe der Gastroskopie sei durch folgende Beobachtung belegt. Eine Probeexzision, die in einer mit dieser Methode vertrauten Klinik durchgeführt worden ist, ergab bei bestehendem Karzinom einen negativen Befund und hat uns die Diagnose erschwert.

Was die Probelaparotomie betrifft, so sind wir heute so weit, daß sie zur diagnostischen Klärung nur ausnahmsweise nötig ist.

Die **Ausweitung der Operation** ist der andere Weg, die Heilungsziffer des Magenkarzinoms zu heben. In der Tat können wir heute nach langen Anstrengungen die Grenzen weiter stecken. Das gilt einmal örtlich im Operationsgebiet, sodann allgemein für das aufsteigende Lebensalter. Für beides soll der heutige Stand der Chirurgie umrissen werden.



Abb. 5: Polypöses Karzinom nach Ulkusresektion, durch Gastrektomie entfernt



Abb. 6: „Fast totale" Magenresektion. (Absetzung an der kleinen Kurvatur, unmittelbar unter der Kardia)

Was die örtliche Ausweitung betrifft, so sind wir Chirurgen bemüht, die richtige Linie zu finden.

Die Normalmethode ist nach wie vor die subtotale Magenresektion. Sie wird schon lange gefordert. Aber ich glaube, daß ihr erst in den letzten Jahren mehr und mehr entsprochen wird. Die wirklich subtotale oder fast totale Absetzung und die Bereinigung der tastbaren Lymphknoten werden jetzt strenger genommen, nicht zuletzt deswegen, weil eine nennenswerte Erhöhung des Risikos hierbei nicht mehr besteht. Ich selbst bin auch in der Resektion kardiawärts radikaler geworden. Operativtechnisch scheint mir die grundsätzliche Resektion des Brustbeinschwertfortsatzes wichtig, da sie einen besseren Zugang zum oberen Magenabschnitt ermöglicht und

das Anlegen der Anastomose erleichtert. Beim Faserkrebs reseziere ich „fast total", d. h., die Absetzung erfolgt an der kleinen Kurvatur unmittelbar unter der Kardia und erhält nur einen kleinen Fundusabschnitt (Abb. 6). Somit dürfen wir eine bessere Heilungsquote als früher erwarten.

Aus dem **Schrifttum** bis zum Jahre 1950 hat *Guleke* folgenden Stand errechnet: Die Zahl der Fünfjahresheilungen nach Resektion erreicht nur bei einzelnen Autoren[1]) den Durchschnitt von 30%. Die Ziffer der Inoperabilität schwankt nach den neuesten Angaben zwischen 60 und 80%. Die Sterblichkeit beträgt ganz allgemein doch auch heute noch 15 bis 30% und mehr.

Meine eigene Aufrechnung der in den Jahren 1933 bis 1944 wegen Magenkarzinoms Operierten ist zu folgendem Ergebnis gekommen (Diss. *Peltzer)*: Bemerkt sei aber, daß ich seitdem radikaler operiere:

Bei 321 Laparotomien betrug die Resektionsquote 60,8% und ihre Operationsmortalität 14,0%. Fünfjährige Beschwerdefreiheit wurde in wenigstens 16,0% erreicht bei einer Beobachtungszeit von 5 bis 15 Jahren (Nachuntersuchung 1949). Sie wird durch Spätrezidive auf 14,0% verringert. Die nicht Ermittelten sind nämlich auf die negative Seite gesetzt und nur in dem Wort „wenigstens" zum Ausdruck gebracht. Ihre Zahl beläuft sich trotz aller Mühe auf 19,0% und erklärt sich durch die Zerstörung — besonders der Altstadt — Kölns nach dem 2. Weltkrieg.

Die absolute Ziffer der Heilungen, die sich auf alle Krebskranken einer Klinik bezieht, beträgt bei uns 8,4% bei 581 Karzinomkranken. Zum Vergleich seien die absoluten Heilungen anderer chirurgischer Kliniken genannt. Wien hat für die Jahre 1926—1940 5,1% bei 1166 Karzinomkranken errechnet. Jena für 1920—1929 7,4% bei 432, Tübingen für die Zeit von 1921—1939 7,6% bei 883. *Walters und Mitarbeiter* der Mayoklinik geben 1942 die Zahl von 2,0 bis 6,0% an. Erfolgszahlen aus der nunmehr radikaler gewordenen jüngsten Zeit sind noch spärlich und eingangs kurz erwähnt.

Das Streben nach örtlicher Ausweitung der Operation des Magenkrebses ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß 1. die totale Gastrektomie, gegebenenfalls als „en-bloc-Operation" mit Entfernung von Milz, Teilen des Pankreas und der Leber durchgeführt und 2. das Kardia-Fundus-Karzinom planmäßig auf abdominothorakalem oder thorakalem Wege angegangen werden. Diese Operationen sind an sich nicht neu, aber nur wenige Chirurgen haben sie früher gewagt und Erfolg gehabt. Die erste Gastrektomie hat *Schlatter* (Zürich) im Jahre 1896 mitteilen können, und eine transpleurale Kardiaresektion ist *Zaaiyer* (Leiden) als Erstem geglückt.

Was die Gastrektomie betrifft, so schreibt *Guleke* (1941) in „*Kirschner-Nordmann*, Die Chirurgie": „Die Totalexstirpation kommt am häufigsten beim diffusen fibrösen Magenkrebs in Frage (sie ist bisher nach dem Schrifttum bei annähernd 200 Fällen, in Wirklichkeit wohl viel häufiger ausgeführt worden) und hat eine durchschnittliche Sterblichkeit von 50% — oder mehr (?) ergeben."

Zur Kardiaresektion sei mir folgende Bemerkung erlaubt: Als ich 1947 auf einer Tagung der „Vereinigung Niederrhein.-Westfälischer Chirurgen" einen 50j. Mann vorstellte, bei dem ich auf transpleuralem Wege eine Kardiaresektion mit Ösophagogastrostomie ausgeführt hatte, konnte ich aus dem Schrifttum nur wenige Vorgänger namhaft machen: *Zaaiyer* (Leiden) 1913, *Hedblom* (Rochester) 1922, *Adams-Phemister* (Chikago) 1938, *Garlock* (New York) 1947 und *Denk* (Wien) 1947. Danach haben im deutschen Schrifttum 1949 *Nissen und Lezius* ihre einschlägigen Erfahrungen mitgeteilt, und 1950 habe ich auf dem Kongreß der „Deutschen Gesellschaft für Chirurgie" über 3 erfolgreiche transthorakale Kardiaresektionen berichtet, die ich noch bei präliminarem Pneumothorax operiert habe.

Inzwischen haben diese großen Eingriffe in der ganzen Welt ihr Bürgerrecht erworben. Der große Fortschritt auf diesem Gebiet ermöglicht auch Rezidivoperationen.

Der Einsatz dieser großen Eingriffe war m. E. im wesentlichen von vornherein klar. Bei dem Kardiakarzinom — das sei vorweggenommen — bestand keinerlei Uneinigkeit. Die Resektion wird erstrebt, wenn sie möglich und zumutbar ist. Der Weg ist abdomino-thorakal oder auch einmal rein thorakal. — Was die Gastrektomie aber betrifft, so gibt es auch heute noch 2 Lager. Eine Minderheit fordert die „Gastrektomie totale de principe". Sie wird von *Lahay-Marshall, Lefévre, Leger-Bréhant-Petit, McNeer-Bowden, Lortat-Jacob, I. Boerema u. a.* verlangt; aber ihre Anhängerschaft ist unter den Chirurgen überhaupt, wie mir aus Kongressen hervorzugehen scheint, kleiner geworden. Die Erfahrung hat enttäuscht. Das unmittelbare Lymphgebiet läßt sich auch durch die Gastrektomie nicht entscheidend bereinigen. Sodann ist die Operationsmortalität höher. Die Mehrzahl der Chirurgen bekennt sich zur „Gastrektomie de necessité". Ich selbst habe an der „subtotalen Magenresektion" als Normalmethode festgehalten, bin aber — wie bereits dargelegt — beim Faserkrebs radikaler geworden, indem ich „fast total" reseziere. Die Erhaltung eines kleinen Fundusrestes ist einerseits oft erlaubt, erleichtert und versichert andererseits die Operation. Bei einem ausgedehnten Karzinom aber bin ich bestrebt, auch unter schwierigen örtlichen Verhältnissen die Gastrektomie durchzuführen. Sie ist evident die letzte Chance und kann — wie wir inzwischen wissen — ärztlich gesehen durchaus lohnend sein.

In diesem Gedankengang muß der Wert der **„palliativen" Magenresektion beim Karzinom** Beachtung finden. Als einfache Magenresektion ist sie, von *Anschütz* (1929) empfohlen, längst anerkannt. Die „bewußt unvollständige Resektion" hat ihren Nutzen dadurch, daß sie die zerfallene Primärgeschwulst mit ihren giftigen Zerfallstoffen aus dem Körper entfernt, auch wenn krebsige Lymphknoten zurückgelassen werden müssen. Die Überlebenszeit kann mehrere Jahre betragen, wie ich auch verschiedentlich erlebt habe.

Besonders erwähnenswert sind die Erfahrungen, welche *L. Eckmann* aus der Chirurgischen Universitätsklinik Basel (Prof. *Nissen*) 1956 aufrechnet. Von 51 derartig Operierten lebten 22 länger als 2 Jahre (43,0%), 6 länger als 5 Jahre (12%) (dabei eine Rezidivoperation), und 14 lebten bei der Nachuntersuchung 2½—6 Jahre (27%).

Für die totale Gastrektomie hat ein solches Vorgehen auch Berechtigung, wenn die Operationsgefährdung nicht untragbar erscheint, und Fernmetastasen in lebenswichtigen Organen (besonders der Leber) nicht nachweisbar sind.

Auf die verschiedenen Methoden und ihre Modifikationen soll hier nicht näher eingegangen werden. Ob die Vereinigung der Speiseröhre mit dem Antrum des Magens, dem Duodenum oder dem Jejunum hergestellt wird, ist eine Entscheidung, die der örtliche Befund diktiert.

Von grundsätzlicher Bedeutung sind **Operationsmortalität** und Spätergebnis. Es ist bei der Größe des Eingriffes und wegen des Sitzes und der Ausdehnung des Karzinoms nicht verwunderlich, daß sie ungünstiger liegen als bei der ausgedehnt „subtotalen Resektion", die überwiegend wenigstens im Magen selbst ausreichend radikal sein kann.

Überschaut man das noch kleine Schrifttum, so ist ein Fortschritt grundsätzlich in dem letzten Jahrzehnt angebahnt:

Die Operationssterblichkeit wird geringer, und es werden wenigstens einzelne schöne Spätergebnisse erzielt. Es fällt aber sehr auf, daß der Fortschritt in den genannten Richtungen bei verschiedenen Autoren sehr ungleich ist.

Bei der totalen Gastrektomie hat die Operationsmortalität noch vor etwa 10 Jahren vielfach zwischen 80 und 50 Prozent gelegen. *Troell* (Stockholm) berichtet über eine Operationsmortalität von 51% bei 54 Gastrektomien, und zwar in den Jahren 1940—1946 69%, 1947—1950 aber 37%. — 1950 teilt *Weiss* mit, daß er (nur) ein rundes Drittel (28%) verloren habe. 1955 nennt *Ulitsch* die gleiche Zahl und betont, daß sich die Operationssterblichkeit bis jetzt nicht unter 30% hat herabdrücken lassen. Mir ist es auch so gegangen.

Günstiger stellt sich nach *Lefévre* die Operationssterblichkeit im französischen Schrifttum dar; er gibt 20% an. — *W. Re Mine* erreichte bereits 1952 bei seinen Gastrektomien eine Senkung der Mortalität von 61 auf 13%, und *I. West* gibt 1957 einen Hundert-

[1]) Die angeführte Prozentzahl Finsterers von 31,4% Fünfjahresheilungen sinkt bei exakter Statistik, wenn auch die nicht Ermittelten berücksichtigt werden, auf 23,2%.

satz von 5 an. — *R. H. Sweet* berichtet 1953 über 77 totale (transthorakale) Gastrektomien mit 15 Todesfällen.

Ein Vergleich der mitgeteilten Aufrechnungen ist heute noch nicht möglich. Verschiedene Chirurgen ziehen vor allem die Grenze der Operabilität, somit die Indikation zur Gastrektomie verschieden weit, und insgesamt sind die Zahlen noch zu klein. Hinzu kommt ein unterschiedliches Vorgehen.

Die andere Leistung sind die **Spätergebnisse.** Da ausgedehnte Karzinome Fernmetastasen machen, ist es nicht verwunderlich, daß die große Mehrzahl der Gastrektomierten innerhalb des ersten Jahres kachektisch zugrunde geht. Sind sie bei der Laparotomie nicht nachweisbar, dann dürfen wir nicht resignieren, auch dann nicht, wenn Lymphknotenmetastasen mitentfernt werden können oder eine Gastrektomie „en-bloc" zumutbar ist. Sogar die palliative Gastrektomie hat die bereits dargelegte Berechtigung. — Auch die reinen Folgen der Magenexstirpation dürfen uns von einer indizierten Operation nicht abbringen, verlangen aber eine planmäßige Nachsorge für die Operierten.

Die Magenentfernung ist ein verstümmelnder Eingriff; sie wirkt sich allgemein am Organismus und lokalisiert im Bereich des Verdauungskanals aus. In der ersten Gruppe handelt es sich um die perniziöse Anämie und um Eiweißmangelschäden, in der zweiten um die „Refluxoesophagitis" und auch einmal um Durchfallneigung. Im Gefolge haben sie Untergewicht und körperliche Schwäche. Aber die Erfahrung hat inzwischen gezeigt, daß sich Vieles — das Schlimmste — verhüten, heilen oder wenigstens bessern läßt. — Die agastrische Anämie beruht auf dem Fehlen des „Intrinsic-Faktors", meldet sich nach etwa 3 Jahren durch eine Erniedrigung des Vitamin-B_{12}-Spiegels im Blut und wird dann manifest. Sie ist zwangsläufig, aber wir können das Eintreten dieses Schadens durch Substitution von Vitamin B_{12} mit Sicherheit vorbeugend verhindern, oder aber eine bereits erfolgte Anämie heilen. — Eiweißmangelschäden sind keine notwendige Folge der Gastrektomie. Wir geben den Operierten die Weisung, eine vielseitige vitaminreiche Kost zu sich zu nehmen und haben es bei mehreren erlebt, daß sie frei von solchen Erscheinungen (Ödemen) bleiben. — Fermentuntersuchungen, die *Pfisterer* an unserer Klinik durchführt, haben gezeigt, daß nicht alle obligaten Aminosäuren genutzt werden. Es ist also auch hier durch Substitution eine Prophylaxe möglich. — Von den dyspeptischen Störungen ist an erster Stelle die Refluxoesophagitis zu nennen. Sie beruht auf dem Fehlen des Kardiaschlusses und kommt also auch nach Kardiaresektion mit Teilerhaltung des Magens vor. Sie ist keineswegs obligat, kann aber sehr lästig sein. Die Operierten klagen über Brennen in der Speiseröhre, Erbrechen von Magen- bzw. Darmsekret. Dieses geschieht am häufigsten morgens beim Erwachen. Operativtechnisch ist man bemüht, den Reflux zu verhindern, z. B. durch Klappenbildung *(H. Krauss, Niedner).* Die Behandlung versucht symptomatisch Verschiedenes. Schließlich aber geht nach unseren Erfahrungen auch eine hartnäckige Refluxoesophagitis post oder propter eingeschlagener Maßnahmen vorüber oder wird durchaus erträglich. — Durchfälle können nach Vollmilch und süßen Speisen, die ja auch nach der einfachen Magenresektion vielfach unverträglich sind und zu Erbrechen führen, nach Gastrektomie auftreten und erfordern die diesbezügliche Prophylaxe. Immer aber werden sie diätetisch oder medikamentös beherrscht. — Die Kenntnis der Schäden nach Gastrektomie und die Wege, sie zu verhüten bzw. zu beseitigen, müssen Allgemeingut der Ärzte sein, die den Operierten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus betreuen.

Wir haben die Erfahrung gemacht, daß der Hausarzt bei Eiweißmangelschäden wegen der auftretenden Ödeme Strophanthin injiziert und ein Diuretikum verordnet, aber keine Eiweißinfusionen macht oder erst nach wochenlanger nutzloser Behandlung in die Klinik einweist. Auch die schwere Blutarmut wird nicht immer zielstrebig angegangen, sondern fatalistisch auf Metastasen bezogen.

Die aktive Seite der Bilanz weist eine Anzahl beachtlicher Erfolge auf. Ich betreue 10 Gastrektomierte, die nach 3 bis 7 Jahren post op. nicht nur leben und sich gut fühlen, sondern auch in ihrem Beruf arbeiten, so als Kaufmann, als Rektor einer Großstadtvolksschule, als Polizeibeamter im Innendienst, als Gefängniswärter, als Techniker, als Kraftfahrer, als Landarbeiter, die auch Traktor fahren, und als Hausfrauen, die außer der großen Wäsche alles besorgen; andere befinden sich im Ruhestand und fühlen sich wohl. Alle von ihnen sind über 50 Jahre alt.

Im Schrifttum liest man unterschiedliche Erfolgszahlen, die wiederum einen Vergleich nicht erlauben: *Lefévre* (1955): In der französischen Literatur 3-Jahres-Heilungen von 15 bis 20%, 5-Jahres-Heilungen von 10—15%, *Marshall* (1955) klinische Heilung nach 3 Jahren 26% und nach 5 Jahren 14%, *R. H. Sweet* (1953) von 28 Gastrektomien nach 5 Jahren 2 Überlebende (7%), *Steingräber* (1955) nach dem Schrifttum 5-Jahres-Überleben bei 3,7%. — Bei prinzipieller Gastrektomie erzielte *Walters* (Mayoklinik) 14% Dauerheilungen.

Die heute mögliche örtliche Ausweitung der Radikaloperation des Magenkrebses macht auch **Rezidivoperationen** durchführbar. Sie sind die letzte Anstrengung zu helfen und nur bedingt einsatzfähig. Unter diesem Blickpunkt sind die Ergebnisse zu werten.

Meine Erfahrung bezieht sich auf 40 Relaparotomien wegen eines Karzinomrezidivs. Eine Zweitresektion war 15mal möglich; 5mal reichte eine fast totale Resektion örtlich aus, 10mal war die Gastrektomie nötig, davon in 3 Fällen als en-bloc-Operation, d. h. bei 2 mit Splenektomie und Pankreasschwanzresektion und bei 1 mit Resektion im Colon transversum. Im Anschluß an die Operation ist einer gestorben. Als Überlebenszeit wurde erreicht: Bei 1 Mann nach fast totaler Zweitresektion 13 Jahre (Tod im 82. Lebensjahr an Pneumonie), von 4 sekundär Gastrektomierten leben 1 jetzt im 61. Lebensjahr bereits über 4 Jahre und 3 1/4—1 Jahr ohne Beschwerden; 5 lebten durchaus erträglich, 16, 14, 11 bzw. 10 Monate und starben an Kachexie infolge Metastasen, die restlichen gingen in 3—5 Monaten gleichfalls an Metastasen zugrunde.

Das gesamte Schrifttum ist sehr klein. 1950 weisen *McNeer, Bocher, Bowden* auf eine vorwiegend amerikanische Literaturübersicht hin, in der Überlebende (16 gesammelte Fälle) bis zu 4 Jahren und 2 Monaten zu finden sind.

Trotz dieser Bilanz darf der Arzt Rezidivoperationen nicht grundsätzlich ablehnen. Ist wegen Stenoseerbrechens ein symptomatischer Eingriff notwendig (G.-E., Ernährungsfistel), so soll die Möglichkeit einer Radikaloperation geprüft werden.

Eine Ausweitung und einen Fortschritt hat die Behandlung des Magenkrebses schließlich dadurch erreicht, daß sie heute auch bei **Menschen hohen Lebensalters** eingesetzt werden kann. Die chirurgische Geriatrie ist durch das Ansteigen der Alterskurve dringlich geworden, und ihre großen fachlichen Fortschritte haben ihre Leistungsfähigkeit erhöht. Das gilt ganz besonders für Operationen an inneren Organen, also auch für Operationen wegen des Magenkarzinoms. Das ist noch nicht lange der Fall.

A. Krecke, Schüler Sauerbruchs und ein erfahrener und angesehener Münchener Chirurg schreibt 1931 folgende sehr bezeichnende Sätze:

„Bei Karzinomkranken jenseits des 70. Lebensjahres ist zu berücksichtigen, daß das Karzinom in höherem Alter oft außerordentlich langsam verläuft. Operative Eingriffe sollen darum, wenn es einigermaßen gerechtfertigt erscheint, zurückgestellt werden. Eine Strahlenbehandlung ist zu versuchen."

v. Novak (Budapest) äußert sich noch 1942 wörtlich dahin:

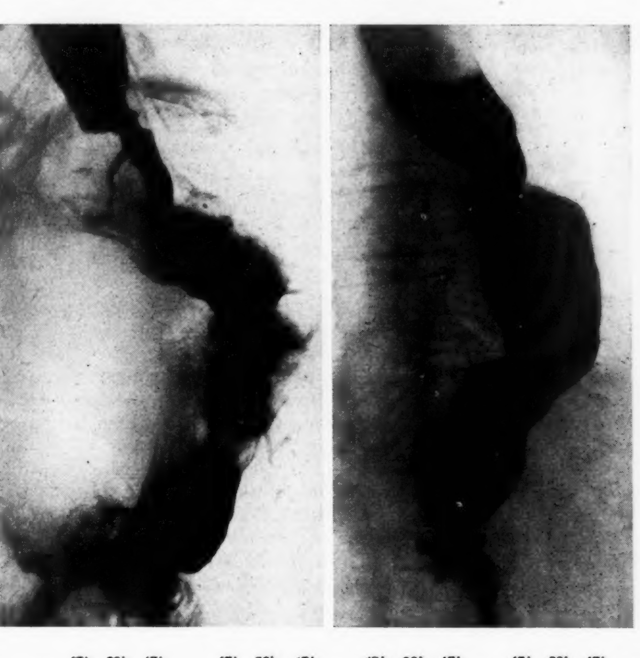
„Ein echter Krebs (Pylorusstenose) kann kaum radikal entfernt werden, da die Operation zu groß und ohne Pankreasschädigung kaum durchzuführen ist. Der Kranke ist verloren, ob infolge Operation selbst oder der postoperativen Komplikation."

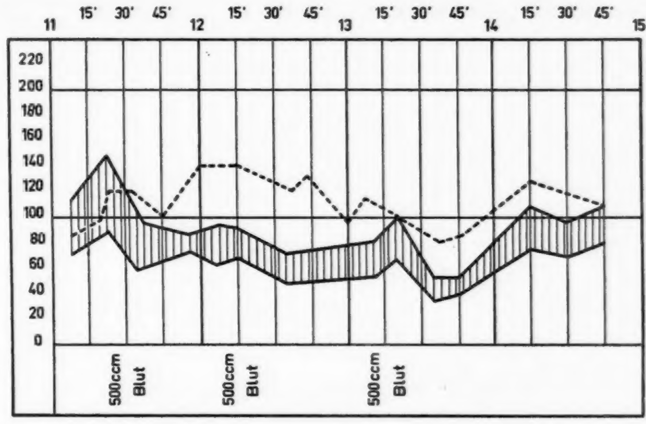
Selbstverständlich besteht bei der Operation im Alter auch heute noch ein erhöhtes Risiko; es ist aber inzwischen wesentlich gemindert. Das gilt auch für die Magenresek-

tion. Die Operationsmortalität ist beim Geschwür nicht nennenswert höher als in jüngeren Dezennien; so habe ich bei Menschen von 70 und mehr Jahren in letzter Zeit von 25 Magenresektionen wegen Geschwürs — die Indikation gründete sich auf Stenose oder schwere Blutung — nur 1 infolge Bronchopneumonie verloren. Beim Magenkrebs ist die Operationssterblichkeit freilich höher als beim Geschwür und auch höher als im 6. Lebensjahrzehnt. Bei 75 subtotalen Magenresektionen, die ich bis zu 1954 bei 70jährigen und Älteren ausgeführt habe, waren 21 Todesfälle, das ist eine Operationsmortalität von 28%; von den letzten 30 Operierten sind 7 gestorben (23,3%).

Abb. 7: Faserkrebs im ganzen Magen — abdominale Gastrektomie, Ösophagoduodenostomie — Operationsdiagramm, Fieber-Puls-Kurve (Blutdruckwerte) des Verlaufes der überstandenen Operation bei einer 69jährigen Frau

Mir ist chirurgische Geriatrie — vor allem der inneren Organe — seit Jahren ein besonderes Anliegen, und gerade das Magenkarzinom beansprucht in der aufstrebenden chirurgischen Geriatrie besonderes Interesse. Was die Operation selbst betrifft, so soll bei den Alten der radikale Eingriff gegenüber dem palliativen in gleicher Weise wie bei Kranken des mittleren Lebensalters erstrebt werden, wenn er ihnen zugemutet werden kann. Stoßen wir bei dem Krebs in allen Lebensaltern auf Grenzen, die durch die Ausdehnung des Primärtumors oder seine Metastasen Halt gebieten, so fällt bei den Alten der Allgemeinzustand weit schwerer ins Gewicht. Es besteht unabhängig von dem Grundleiden eine Abnutzung der Organe und damit verbunden eine Herabsetzung der Funktion. Dieses aber ist bei den einzelnen Menschen des höheren Lebensalters sehr unterschiedlich. Es ergibt sich die Notwendigkeit einer sorgfältigen Auswahl gemäß der Belastung durch den Eingriff. Kreislauf und Atmung bedürfen einer Funktionsprüfung, bei der die Anwendung der Spiroergometrie nach *Knipping* Wertvolles leistet. Sodann ist eine vielseitige Vor- und Nachbehandlung, die altersspezifisch ausgerichtet sein muß, selbstverständlich. Unter solchen Voraussetzungen — streng geprüft! — sind wir aber heute berechtigt, den Krebs des ganzen Magens und das Kardiakarzinom bei 70jährigen anzugehen, also die totale Gastrektomie und die große Zweihöhlenoperation auszuführen; dann wird der große Eingriff überstanden und der postoperative Verlauf ist wenig angestrengt. Fieberkurven mit Aufzeichnungen von Puls und Blutdruck, sowie das Operationsdiagramm (Abb. 7 und 8) werden zur Veranschaulichung vorgelegt. Den veränderten Verdauungsverhältnissen paßt sich nach unserer Erfahrung auch der rüstige 70jährige an, so daß ihm sein Leben lebenswert bleibt.





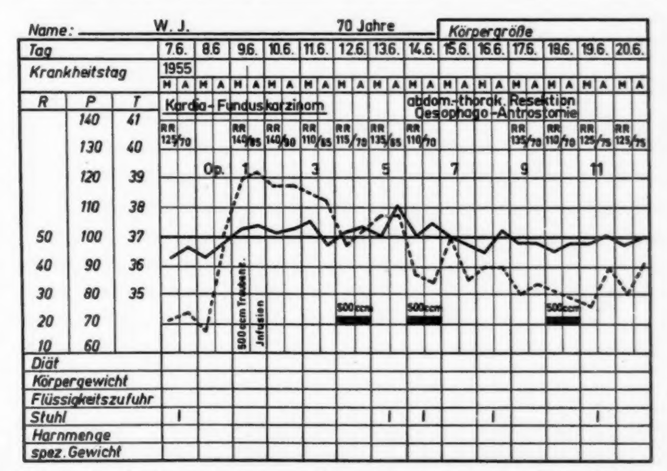


Abb. 8: Kardiakarzinom — abdomino-thorakale Resektion, Ösophagostomie — Operationsdiagramm und Fieber-Puls-Kurve (Blutdruckwerte) des postoperativen Verlaufes bei einem 70jährigen Mann

Diese Gedankengänge befassen sich nur mit der Resektion des Magenkarzinoms im Hinblick auf die Radikaloperation und berücksichtigen symptomatische Eingriffe wie die G.-E. und Ernährungsfistel nicht. Ich weise aber ausdrücklich darauf hin, daß letztere nicht vernachlässigt werden dürfen und — richtig eingesetzt — dem unheilbar Kranken große Erleichterung bringen können.

Alles in allem: Örtliche Ausweitung, d. h. größere Radikalität der Operationen und Einbeziehen höherer Lebensalter ist in der Behandlung des Magenkarzinoms möglich geworden. Damit ist ein Weg beschritten, der größere Erfolge als bisher bereits erkennen läßt und noch mehr verspricht, ja gewährleistet, wenn solches Vorgehen allgemeines Bestreben wird. Unsere Sehnsucht bleibt die Frühdiagnose, die auch an Klarheit gewonnen hat. Sie ist der wichtigste Weg zum Erfolg.

Schrifttum: Boerema, I.: Arch. chir. neerl. (1954), 6, S. 95—111, u. Belg. Tijdschr. Geneesk. (1954), 10, S. 473—481. — Bowden, L., Booher, R. J. u. McNeer, G.: Surgery (St. Louis) (1954), 36, S. 204—211. — Eckmann, L.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 188. — Guleke, N.: Dtsch. Zschr. Chir., 270 (1951); N. Dtsch. Chir., 66 (1957). — Hoffmann, V.: Münch. med. Wschr., 97 (1955), 34, S. 1081—1086; Langenbeck's Arch. klin. Chir., 282 (1955); Münch. med. Wschr., 98 (1956), 13, S. 428—433. — Hoffmann, V., Knipping, H. W., Bolt, W., Posth, H.-E., Valentin, H. u. Tietz, N.: Med. Klin., 52 (1957), Nr. 16, 22 und noch nicht veröffentl. 3. Mitt. — Marshall, S. F.: Surg. Clin. N. Amer. (1954), S. 711—719. — Marshall, S. F. u. Uram, H.: Surg. etc., 99 (1954), S. 657—675. — McNeer a. Pack, G. T.: Surg. Mem. Center for Cancer and Allied Dis., New York, Cancer (Philadelphia), 7 (1954), S. 1010—1015. — Shahon, D. B., Horowitz u. Kelly, W. D.: Surgery, 39 (1956), S. 204. — Steingräber, M.: Zbl. Chir., 79 (1954), S. 1089—1095. — Troell, L.: Acta chir. scand. (Stockh.), 104 (1953), S. 341—347. — Walters, W. u. Berkson, J.: Ann. Surg., 137 (1953), S. 884.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. V. Hoffmann, Chirurg. Univ.-Klinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg.

DK 616.33 - 006.6 - 089

Über Agranulozytose

von H. SCHULTEN

Zusammenfassung: Um zu einem pathogenetisch, prognostisch und therapeutisch einigermaßen einheitlichen Begriff zu kommen, sollen hier als Agranulozytose nur die Zustände mit allergisch ausgelöster Leukozytenzerstörung besprochen werden, die meist akut, in seltenen Fällen aber auch chronisch auftreten. Diese sind abzugrenzen von anderen schweren Granulozytopenien, z. B. bei Leukämien, toxischen Knochenmarksschäden und anderen Panmyelopathien.
Der heute mögliche Nachweis von Leukozytenantikörpern ist für die Aufklärung der Genese wichtig, diagnostisch aber noch nicht verwertbar. Die Therapie bei allergischer Agranulozytose besteht im Absetzen des schädigenden Medikamentes, in Antibiotika und in ACTH bzw. Prednison. Dadurch ist die Prognose ungleich viel günstiger als früher geworden.

Summary: In order to find a uniform term for the entity of agranulocytosis from the pathogenetic, prognostic, and therapeutic point of view, the author describes—under the term of agranulocytosis—only those conditions in which the destruction of leucocytes is caused by allergic processes. The onset of the latter is usually acute, however, in rare cases can show a chronic course. These must be distinguished from other severe granucytopenias, e. g. leucaemia, toxic impairment of the bone-marrow, and other panmyelopathias.
The identification of leucocyte-antibodies, which is nowadays possible, is important for the clarification of the genesis. However, it cannot yet be utilized for diagnosis. The therapy of allergic agranulocytosis consists of the discarding of the impairing drug and of administration of antibiotics and of ACTH, or prednisone. Thereby the prognosis has become considerably more favourable than it used to be.

Résumé: Afin d'arriver à une notion plus ou moins uniforme au point de vue pathogénique, pronostique et thérapeutique, l'auteur discute ici, en tant qu'agranulocytose, seulement les états avec destruction leucocytaire déclenchée allergiquement, généralement de nature aiguë, mais, dans de rares cas, également de nature chronique. Il convient de les délimiter d'autres granulocytopénies graves, par ex. en cas des leucémies, de lésions toxiques de la moelle osseuse et d'autres panmyélopathies.
La recherche d'anticorps leucocytaires, réalisable de nos jours, est importante pour l'éclaircissement de la genèse, mais pas encore utilisable dans le diagnostic. Dans l'agranulocytose allergique, la thérapeutique comporte la suppression du médicament nocif, l'application d'antibiotiques et d'ACTH ou de prédnisone. De ce fait, le pronostic est devenu sensiblement plus favorable qu'auparavant.

Die Schwierigkeiten bei einer Besprechung des Krankheitsbildes der Agranulozytose beginnen schon bei der **begrifflichen Abgrenzung.** Auch heute noch wird das Wort in recht verschiedenem Sinne gebraucht, teils sehr weit, indem alle hochgradigen Granulozytopenien damit bezeichnet werden, teils enger, indem man nur eine bestimmte Krankheit damit benennt. Wie in folgendem noch ausgeführt werden soll, trete ich hier für eine enge Abgrenzung ein, wobei man sich darüber natürlich klar sein muß, daß diese Definition wie alle Definitionen auf Übereinkommen und letzten Endes auf einer gewissen Willkür beruht. So möchte ich von der Krankheit Agranulozytose die symptomatischen Zustände mit hochgradiger Leukopenie als Granulozytopenien abtrennen, ähnlich wie die Begriffe Leukämie und Leukozytose und Polycythaemia vera und Polyglobulie. Nennt man, wie es in der Praxis vielfach üblich ist, alle hochgradigen Herabsetzungen der Granulozyten Agranulozytose, so kommt man zu einem sehr inhomogenen Krankheitsbegriff; es werden dann z. B. viele akute Leukämien und Panmyelophthisen mit ihrer starken Herabsetzung der polymorphkernigen Leukozyten immer wieder als Agranulozytosen diagnostiziert, obwohl es sich dabei um Zustände handelt, die in Pathogenese, Therapie und Prognose ganz anders zu beurteilen sind.

Die Leukozyten- bzw. Granulozytenzahl allein scheint mir also ein sehr schlechtes Mittel, um Agranulozytose von anderen Zuständen abzugrenzen.

Mit *Bock* möchte ich dafür eintreten, die **Pathogenese** in den Vordergrund der Definition zu stellen. Es ist gar kein Zweifel, daß das, was *Werner Schultz* seinerzeit als Agranulozytose bezeichnete, Fälle waren, die auf einer allergisch begründeten Medikamentenüberempfindlichkeit beruhten. Diese allergische Genese möchte ich daher auch jetzt zum Mittelpunkt der Definition machen, wobei ganz sicher in der überwältigenden Mehrzahl der Fälle, wenn nicht immer, Medikamente die ausschlaggebende Rolle spielen. Ob es gelegentlich auch andere Allergien sind, weiß ich nicht; zahlenmäßig spielen sie sicher nur eine verschwindend kleine Rolle.

Das, was *Werner Schultz* seinerzeit beschrieb, waren akute und sogar perakute Fälle, und man könnte glauben, daß alle allergischen Agranulozytosen so akut verliefen. Das trifft nicht zu. Es ist ganz zweifellos, daß Fälle, die einer Allergie ihren Ursprung verdanken, auch chronisch werden und eine gewisse Selbständigkeit erlangen können. Wir kennen das ja auch von anderen derartigen Bildern, etwa den erworbenen hämolytischen Anämien, die noch jahrelang bestehen und sogar zum Tode führen können, nachdem das schädigende Agens längst entfernt ist.

Wir wissen heute (davon soll später noch die Rede sein), daß bei Agranulozytosen Leukozytenantikörper nachweisbar sind, und man könnte auf den Gedanken kommen, diesen Nachweis zur diagnostischen Abgrenzung zu benutzen. Das geht leider nicht. Abgesehen von den technischen Schwierig-

keiten gibt es auch Fälle von Agranulozytose nicht allergischer Genese, die Antikörper im Blut aufweisen.

Ganz sicher ist, daß die allergische Agranulozytose sich in der großen Mehrzahl der Fälle auf die Leukozyten beschränkt. Man sollte immer mit der Annahme dieser Diagnose sehr zurückhaltend sein, wenn eine stärkere Thrombopenie und Anämie vor allem schon in frühen Stadien auftritt. Gewiß gibt es, wie vor allen Dingen *Hoff* immer wieder betont hat, Kombinationen und Übergangsfälle. Aber die meisten, vor allem die akuten medikamenten-allergischen Schädigungen beschränken sich auf ein System, also bei der Agranulozytose auf die Leukozyten.

Das trifft aber z. B. nicht für die symptomatischen Granulozytopenien zu, die durch Verdrängung des leukozytenbildenden Knochenmarks auftreten, so etwa im Verlaufe von akuten oder chronischen Leukämien oder gelegentlich auch bei Myelomen und malignen Tumoren. Wenn auch manchmal ein System im Vordergrund steht, so sind doch so gut wie regelmäßig auch die anderen Zellarten mitbefallen.

Dasselbe gilt auch von toxischen Knochenmarksschädigungen. Wenn es auch in einzelnen Fällen manchmal schwierig sein kann, toxische und allergische Einflüsse voneinander abzugrenzen, so sollte man es doch gerade bei Granulozytopenien versuchen. Die toxischen Granulozytopenien haben eine andere Genese und eine andere Prognose. Die Erfahrungen auf diesem Gebiet haben bekanntlich enorm zugenommen, seit wir verschiedene Krankheiten mit Zytostatika behandeln, die alle oberhalb einer gewissen Dosis imstande sind, Granulozytopenien hervorzurufen. Hier sei nur Urethan, Lost, TEM und Purinethol erwähnt. Früher war das einzige wichtige Beispiel dieser Art die Benzolaleukie. Interessanterweise zeigt nur die Agranulozytose in diesem Sinne die starke Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes, nicht aber die meist toxischen Panmyelopathien. Wenig bekannt ist, daß Leberzirrhosen neben einer Thrombopenie manchmal eine hochgradige, übrigens klinisch meist stumme Granulozytopenie machen können.

Aber auch gewisse Fälle, bei denen die Zellarmut sich auf die Granulozyten beschränkt, haben offenbar nichts mit der medikamenten-allergischen Agranulozytose zu tun, von der hier allein zu reden sein wird. So sind z. B. gewisse Fälle zu erwähnen, bei denen oft jahrelang eine mehr oder minder hochgradige Granulozytopenie besteht, ohne daß wesentliche klinische Erscheinungen dabei vorhanden sind. Ob eine gewisse Schwäche und Ermüdbarkeit, die diese Patienten manchmal angeben, mit dem Blutsymptom ursächlich zusammenhängen, oder ob vielleicht nicht zufällig nur diese klinischen Erscheinungen zu einer genaueren Blutuntersuchung Veranlassung gegeben haben, wissen wir nicht. Wir bezeichnen diese Fälle, bei denen vielleicht auch eine gewisse Erblichkeit eine Rolle spielt, als benigne oder konstitutionelle Granulozytopenien. Immer sollte man allerdings vor Stellung dieser Diagnose sehr sorgfältig prüfen, ob in der Vorgeschichte nicht doch medikamentöse Einflüsse festzustellen sind.

Sicher abzugrenzen sind auch gewisse frühkindliche Fälle, vor allen Dingen diejenigen, die *Kostmann* beschrieben hat, bei denen es sich offensichtlich um eine erbliche Anomalie der Blutbildung handelt. Er bezeichnet die Krankheit als erbliche infantile Agranulozytose. Die Fälle sind bisher nur aus gewissen Teilen Schwedens beschrieben, sie führen offenbar immer zum Tode. Durch Antibiotika kann der Ausgang nur verzögert werden. Daneben gibt es aber offenbar auch schon im frühen Kindesalter allergische Agranulozytosen, so etwa den Fall von *Rohwedder* im 3. Lebensjahr nach Pyramidon. Auch die seltenen Fälle, die als zyklische Agranulozytose beschrieben worden sind, gehören sicher nicht hierher. Bei diesen besteht mehr oder minder dauernd eine gewisse Leukopenie, die sich gewöhnlich in Abständen von etwa 21 Tagen verstärkt und dann zu nekrotischen, meist nicht sehr hochgradigen Schleimhautveränderungen führt. Über die Genese dieser eigenartigen Krankheit weiß man so gut wie gar nichts. Die Fälle haben häufig einen Milztumor, und manche Autoren konnten feststellen, daß eine gewisse Modifikation des Krankheitsbildes nach Splenektomie auftrat. Andere konnten diese Beobachtung allerdings nicht bestätigen. Aber auch ohne zyklischen Verlauf sieht man gelegentlich ziemlich hochgradige Granulozytopenien mit Milztumor und es scheint, daß man in einem Teil dieser Fälle durch Entfernung der Milz das Krankheitsbild zum Guten wenden kann. Es dürfte aber auch sicher sein, daß auch bei chronisch gewordenen Fällen von echter allergischer Agranulozytose ein Milztumor auftreten kann und dann, wie es *Hittmair* beschrieben hat, krankheitsdominant wird; das bedeutet, daß auch in diesen Fällen die Entfernung der vergrößerten Milz die Krankheit günstig beeinflussen kann.

Im Jahre 1946 hat *Bock* in einer Monographie den damaligen Stand unseres Wissens über die Agranulozytose zusammengefaßt. Man muß sich nun die Frage vorlegen, in welchen Punkten unsere damaligen Anschauungen heute einer Modifikation bedürfen.

Erweitert haben sich unsere Erfahrungen über **die auslösenden Medikamente,** deren Zahl immer mehr zugenommen hat, so daß auch die Gefahr von medikamentösen Agranulozytosen immer stärker geworden ist. Das geht z. B. aus einer Statistik von *Salomonsen* hervor, der seit 1950 in Holland eine Verdoppelung der Zahl der erfaßten Agranulozytosefälle feststellen konnte.

Es ist fast unmöglich, heute noch eine vollständige Liste derjenigen Medikamente zu geben, nach deren Gebrauch Agranulozytosen beobachtet worden sind. Es sind zunächst fast alle Analgetika, vor allem sofern sie Pyramidon oder Phenacetin enthalten. In neuerer Zeit spielen vor allen Dingen Butazolidin und Irgapyrin auf dieser Liste eine nicht unbedeutende Rolle. Es sind dann die meisten Sulfonamide und die thyreostatischen Substanzen, das Thiosemicarbazon oder Conteben, ferner interessanterweise fast alle Antihistaminika sowie die Stoffe, die als Tranquilizer bezeichnet werden und die neuerdings in großer Menge beim Menschen verwendet werden. Schließlich seien noch Antiepileptika und unter den Antibiotika das Chloramphenicol erwähnt. Einzelne Fälle von Agranulozytosen sind aber noch bei zahlreichen weiteren Medikamenten beobachtet worden. Eine gute Zusammenstellung darüber findet sich bei *François*.

Was die Pathogenese anlangt, so wußte man schon lange, daß es sich um eine Medikamenten**allergie** handelt. Die allergische Genese war dadurch gesichert, daß die betreffenden Stoffe für die überwältigende Mehrzahl aller Menschen auch in einer vielfachen der üblichen Dosis hämatologisch völlig unschädlich sind, während eine kleine Minderzahl nach vorangegangener längerer oder kürzerer Vorbehandlung auch auf kleine und kleinste Dosen mit dem vollen Bild der Agranulozytose reagiert. Die Reaktion tritt dabei sehr verschieden schnell ein; beim Pyramidon z. B. meist innerhalb von Stunden, bei den Thiouracilen im Verlaufe von Tagen; nur bei Stoffen der zweiten Gruppe kann man daher auch durch eine laufende Leukozytenkontrolle die nahende Gefahr erkennen. Bei den Analgetika, bei denen sie auch manchmal gefordert wird, ist sie sinnlos.

Für allergische Reaktionen gilt als Regel, daß sie ziemlich unabhängig von der verabreichten Dosis sind. Bei Agranulozytosen nach manchen Medikamenten ist aber doch eine relativ hohe Dosis erforderlich, so daß die Abgrenzung zu toxischen Wirkungen schwierig sein kann. Bei diesen Substanzen, also z. B. dem Salvarsan und den Sulfonamiden, kommt es auch etwas häufiger zu einem Übergreifen auf die anderen Blutzellsysteme.

Moeschlin und andere konnten nun erstmalig im Serum und Plasma von Agranulozytosefällen Agglutinine gegen fremde gruppengleiche Leukozyten nachweisen. Man stellt sich heute vor, daß das Medikament als Teilantigen oder Hapten wirkt und zusammen mit Eiweißstoffen des menschlichen Plasmas zur Antikörperbildung führt, daß diese Antikörper die Leukozyten des Patienten, ebenso aber auch eventuell durch Transfusion zugeführte fremde Leukozyten agglutinieren und daß

diese im Lungenkreislauf abgefangen und aufgelöst werden. Diese Theorie stellt die Leukozytenzerstörung in den Vordergrund, während man früher vielfach glaubte, die verminderte Leukozytenbildung sei das Entscheidende. Vielleicht ist aber diese alte Theorie auch nicht ganz falsch. Während *Moeschlin und andere* annehmen, daß die Verarmung des Knochenmarks an Stammzellen nur auf einer Erschöpfung beruhe, sind *Rohr* und manche andere Autoren der Ansicht, daß die Antikörper nicht nur gegen die Leukozyten des strömenden Blutes, sondern auch gegen die Stammzellen im Knochenmark gerichtet sind und daß deren Zerstörung auch auf einem Antigen-Antikörper-Mechanismus beruhe.

Immer wieder taucht allerdings gelegentlich auch die Annahme auf, daß die Leukozytenagglutinine keine echten Antikörper sind, sondern nur ein serologisches Begleitsymptom. Verdächtig darauf ist, daß derartige Antikörper auch bei Fällen nachgewiesen werden konnten, bei denen eine Allergie ganz sicher keine Rolle spielt *(Frenger, Scheiffarth und Schricker)*. So ist ihr Nachweis, auch von der technischen Schwierigkeit abgesehen, nicht diagnostisch verwertbar.

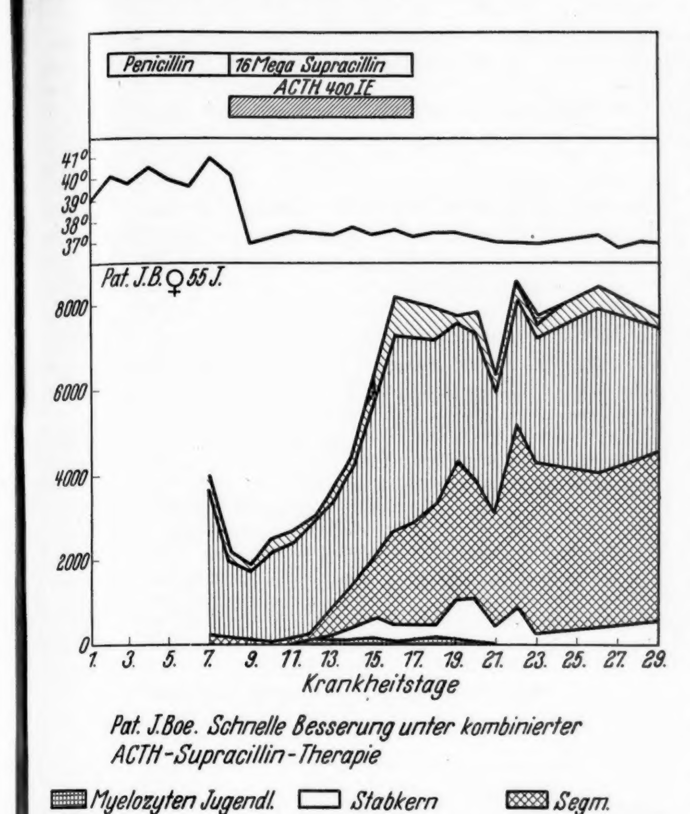
Bezüglich des klinischen Bildes hat sich nichts grundsätzlich Neues ergeben. Immer noch beobachtet man alle Abstufungen von den perakuten Fällen, die in wenigen Tagen auch heute noch zum Tode führen, zu akuten, subakuten und schließlich subchronischen. Bei allen akuten Fällen stehen nekrotische und entzündliche Veränderungen der Schleimhäute, besonders des Mundes, stark im Vordergrund. Sicher ist, daß diese etwas mit dem Granulozytenschwund zu tun haben. Wahrscheinlich spielen aber bei dieser eigenartigen allergischen Reaktion auch noch andere Dinge eine Rolle, denn man sieht nicht selten schwerste, auch akute Granulozytopenien anderer Genese etwa nach Überdosierung von Zytostatika ohne jede Schleimhautveränderung. Es scheint Fälle zu geben, bei denen zunächst überhaupt kein akutes, klinisch eindrucksvolles Geschehen, die Krankheit einleitet; diese Fälle sind natürlich schwer zu erkennen und dadurch heimtückisch.

Im Blutbild ist zweifellos das Wichtigste die Granulozytopenie. In der Mehrzahl der Fälle geht sie auch mit einer Verminderung der Gesamtleukozytenzahl einher, die oft weniger als 1000 beträgt; in diesen Fällen müssen natürlich auch Lymphozyten und Monozyten mit in die Zerstörung einbezogen sein. Immer wieder beobachtet man aber Fälle, bei denen die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen kaum oder nicht vermindert ist. Man darf sich also bei klinischem Verdacht auf eine Agranulozytose niemals auf die einfache Feststellung der Leukozytenzahl beschränken. Bei normaler Zahl ist das durch den Granulozytenschwund hervorgerufene Vakuum entweder durch Lymphozyten oder oft zum Teil auch durch Monozyten ausgefüllt. Ich bin ziemlich sicher, daß manche Fälle, die früher als Monozytenangina beschrieben wurden, in Wirklichkeit solche Fälle von Agranulozytose mit Monozytose waren. Es scheint, daß diese Fälle mit normaler Gesamtleukozytenzahl prognostisch ein wenig besser sind als die, bei denen alle weißen Elemente aus dem peripheren Blut verschwunden sind. *Essellier, Jeanneret und Topler* glauben, daß die Eosinophilenzahl nicht prognostisch verwertbar sei, und daß auch bei ungünstigen Fällen nicht selten eine normale Zahl dieser Zellart vorkomme. Ganz sicher ist, daß der Sternalmarkbefund nicht in dem Sinne prognostisch verwertet werden kann, wie das früher oft geschehen ist. So glaubte man, daß ein „leeres" Knochenmark ungünstiger sei als ein myelozytär-promyelozytäres Mark. Tatsächlich sind das nur Phasen im Verlauf der Krankheit, indem auf ein zunächst ziemlich wenig verändertes Mark ein sehr zellarmes und dann ein solches folgt, das von einer sehr großen Zahl Promyelozyten beherrscht wird. Dabei finden sich oft Riesenformen und atypische Mitosen *(Rohr)*. Es scheint allerdings, daß das Promyelozytenstadium doch schon der erste Anfang der Besserung ist und seine Feststellung daher einen günstigen Ausgang erhoffen läßt.

Die zweifellos wichtigsten Fortschritte in der Lehre der Agranulozytose betreffen die **Therapie.** Es war immer schon für jeden Erfahrenen selbstverständlich, daß das Wichtigste im Moment der Diagnosestellung die Entfernung aller eventuell in Frage kommenden Medikamente ist. Welches der vielen Medikamente das schädigende ist, wird im Einzelfall oft nicht so leicht zu sagen sein, da viele Menschen, die von chronischen Schmerzen irgendwelcher Art geplagt sind, oft eine Vielzahl von Medikamenten laufend zu sich nehmen. Alle verdächtigen müssen rigoros entfernt werden, und zwar im allgemeinen für dauernd. Sicher ist, daß viele Menschen mit Agranulozytose ihre Überempfindlichkeit dauernd behalten, das gilt vor allem für die Pyramidon- und Phenacetinagranulozytose, bei denen ich und andere Autoren noch nach Jahren die verhängnisvolle Diathese nachweisen konnten. Bei anderen Fällen, z. B. solchen nach Salvarsan, ist bekannt, daß die Überempfindlichkeit nur vorübergehend ist, so daß nach einiger Zeit vorsichtig die Medikation meist ohne Schaden wieder aufgenommen werden kann. Es sollte heute eigentlich nicht mehr vorkommen, daß bei einer Agranulozytose verdächtige Medikamente weitergegeben werden. Sicher ist, daß die Medikamentenallergie bei der Agranulozytose weitgehend spezifisch ist. Wir wissen aber nicht, wie hochgradig die Spezifität ist. Fest steht, daß eine Pyramidonagranulozytose Salvarsan oder Sulfonamide bekommen kann und umgekehrt. Wie weit aber die im Molekül ähnlichen Stoffe eine gekreuzte Allergie geben, ist noch nicht hinreichend bekannt und bei der Schwierigkeit des Objektes auch nicht einfach festzustellen. Man kann das bisher mit Sicherheit nur im Expositionsversuch, der für den Patienten unangenehm, vielleicht sogar manchmal gefährlich ist.

Es scheint, daß die meisten Fälle von Agranulozytose eine weitgehende Heilungstendenz haben, daß die Fälle aber oft die Heilung nicht erleben, weil sie an den **sekundären Infekten** sterben. Diese zu bekämpfen, ist daher eine ganz wesentliche Aufgabe der Therapie. Sulfonamide oder besser noch Antibiotika müssen hier angewandt werden, und es ist gar kein Zweifel, daß die heute so außerordentlich viel bessere Prognose der Agranulozytose im wesentlichen auf die Anwendung dieser Medikamente zurückzuführen ist. Viele andere Maßnahmen dagegen, z. B. die Anwendung von Nukleotiden, sind heute mit Recht fast völlig verlassen. Tonsillektomien und ähnliche Eingriffe, die oft unter falscher Diagnose, gelegentlich aber auch trotz Erkennung der Krankheit gemacht werden, sind streng kontraindiziert. Umstritten ist, wie weit Bluttransfusionen ein therapeutischer Wert zukommt. Fast niemals gelingt es, durch Übertragung von Frisch- oder Konservenblut die Zahl der Leukozyten in einem Maße hinaufzutreiben, wie es rechnerisch zu erwarten wäre. Es scheint vielmehr, daß die fremden Granulozyten genauso der Zerstörung anheimfallen wie die eigenen. Das gilt auch für Übertragung von Leukozytose- oder Leukämieblut, was man früher versucht hat. Man hat den Eindruck — aber auch nicht mehr —, daß Bluttransfusionen die allgemeine Abwehrkraft der Patienten heben, so daß sie vielleicht von einem gewissen Nutzen, wohl sicher aber kaum je von Schaden sind.

Einen weiteren, m. E. entscheidenden Fortschritt in der Agranulozytosebehandlung hat die Anwendung von ACTH und Cortison bzw. Prednison gebracht. Nicht selten sieht man, wie aus der beigefügten Kurve hervorgeht, einen entscheidenden Umschwung des Krankheitsbildes im Anschluß an die Anwendung dieser Medikamente (s. Abb.). Man muß allerdings gerade bei der Beurteilung der Therapieerfolge bei Agranulozytosen sehr vorsichtig sein, da jeden Augenblick auch spontan der Umschwung zum Besseren eintreten kann. Es ist selbstverständlich, daß diese Hormone nur im Zusammenhang mit Antibiotika zur Abschirmung evtl. exazerbierender Infektionen gegeben werden dürfen. Manchmal bleibt allerdings dieser günstige Effekt aus. Interessanterweise sind auch einige Fälle von zyklischer Agranulozytose beschrieben worden, bei denen zwar nicht die Granulozytopenie, wohl aber die klinischen Erscheinungen nach Anwendung von ACTH hintangehalten wurden *(Chaiken)*. In jedem Fall bedeutet die Behandlung einer Agranulozytose einen großen Aufwand an



Agranulozytose unter ACTH, Penicillin und Supracillin

Zeit und Kenntnissen, ein Einsatz, der sich aber meist durch ein gerettetes Menschenleben, das sonst verloren wäre, lohnt.

Unter diesen Behandlungsmaßnahmen heilt heute die Mehrzahl der medikamentenallergischen Agranulozytosen aus. Eine Minderzahl der per-akuten Fälle stirbt trotzdem, wie immer wieder erneute Veröffentlichungen zeigen. Rezidive treten selbstverständlich auf, wenn die schädigenden Medikamente wieder gegeben werden. Bei manchen Fällen bleibt aber auch eine wochen-, monate- und u. U. jahrelange Granulozytopenie bestehen. Sie kann dann klinisch, auch ohne daß man eine auslösende Ursache findet, exazerbieren und wieder eine erneute Therapie erfordern, nicht selten aber auch bei einem späteren dieser Schübe zum Tode führen.

Es scheint, daß sich bei diesen chronischen Fällen nicht selten ein Milztumor herausbildet, und es ist berichtet worden, daß dessen Entfernung das Krankheitsbild entscheidend günstig beeinflussen könne, teils indem die Granulozytopenie, in anderen Fällen indem wenigstens die klinischen Erscheinungen zum Verschwinden gebracht wurden.

Mit der modernen Therapie hat sich, wie erwähnt, die **Prognose** entscheidend geändert. Ich glaube, daß man nicht allzu falschgeht, wenn man sagt, daß früher 80% der Agranulozytosen starben, während heute mindestens 80% bei frühzeitiger Diagnose und optimaler Therapie in Heilung ausgehen.

Wichtig scheint es, alle Ärzte, aber auch den Laien, darauf hinzuweisen, daß der schrankenlose Gebrauch von Medikamenten aller Art keineswegs so harmlos ist, wie es zunächst vielleicht scheint. Die immer mehr zunehmende Zahl von Krankheitsfällen dieser Gruppe, seien es Agranulozytosen, erworbene hämolytische Anämien, Thrombopenien und Panmyelopathien, zeigt die großen Gefahren, die die moderne Arzneianwendung mit sich bringt. So groß ihr Nutzen bei sorgfältig gezielter Anwendung sein kann, so gefährlich ist ihr unkontrollierter Gebrauch oder vielmehr Mißbrauch.

Schrifttum: Bock: Agranulozytose. Ferd. Enke (1946). — Essellier, Jeanneret u. Tobler: Schweiz. med. Wschr. (1954), S. 685. — François: Sang, 9 (1955), S. 920. — Frenger, Scheiffarth u. Schricker: Ärztl. Wschr. (1955), S. 1080. — Hittmair: Bibl. haemat., 3, 1—3. S. Karger, Basel-New York (1955). — Kostmann: Infantil Genetic Agranulozytosis. Almquist u. Wiksells, Uppsala (1956). — Moeschlin u. Rohr: in: Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut u. Knochenmark. Friedr. Schattauer Verlag, Stuttgart (1957). — Rohwedder: Arch. Kinderhk., 148 (1954), S. 271. — Salomonson: Ned Tschr. Geneesk. (1955), S. 2044. — Schulten u. Pribilla: Medizinische (1953), Nr. 15. — Schultz, W.: Klin. Wschr. (1929), Nr. 33.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. Schulten, Med. Univ.-Poliklinik im Bürgerhospital, Köln.

DK 616.155.394.5

Aus dem Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie in Berlin-Dahlem
(Direktor: Prof. Dr. phil. Dr. med. h. c. *H. Nachtsheim*)

Atomenergie und Erbgut*)

von H. NACHTSHEIM

Zusammenfassung: Bereits Anfang der dreißiger Jahre haben die deutschen Genetiker vor einer Schädigung des Erbgutes durch strahlentherapeutische Maßnahmen gewarnt, damals noch lediglich auf Grund der strahlengenetischen Untersuchungen an Drosophila, der Fruchtfliege. Inzwischen sind an Säugetieren ähnliche Untersuchungen mit entsprechendem Ergebnis durchgeführt worden. Wenn auch die an Säugetier und Mensch gewonnenen Ergebnisse noch sehr lückenhaft sind, so kann doch die dem menschlichen Erbgut drohende große Gefahr nicht geleugnet werden. Als besonders dringliche Maßnahmen gegen diese Gefahr werden empfohlen: Schutz vor jeder vermeidbaren Strah-

Summary: In the beginning of the thirties, German scientists of genetics issued a warning against impairment of the hereditary conditions by radiotherapeutic measures. The warnings were based entirely on radiogenetic investigations in Drosophila melanogaster. In the meantime, similar investigations have been carried out in mammals with corresponding results. Although the results obtained in mammals and men are still very incomplete, the great danger threatening hereditary conditions in men cannot be denied. The following urgent measures against these dangers are suggested: Protection against every avoidable radiation, introduction of a radiation con-

Résumé: Déjà vers l'an 1930, les généticiens allemands ont mis en garde contre la lésion de l'idioplasma par des mesures radiothérapiques, à cette époque uniquement en raison des recherches radiogéniques sur Drosophila, la mouche des fruits. Dans l'intervalle, des recherches analogues ont été effectuées sur des mammifères avec des résultats conformes. Bien que les résultats recueillis chez les mammifères et chez l'homme soient encore très lacuneux, le grand danger menaçant l'idioplasma humain ne peut pas être nié. En fait de mesures particulièrement urgentes contre ce danger, l'auteur recommande: protection contre toute irradiation excessive évitable, création d'un radio-

*) Nach einem Vortrag im Ärztlichen Verein München am 4. Juli 1957.

lenbelastung, Schaffung eines Strahlenpasses, Bestandsaufnahme der wichtigsten Erbleiden und Anlage eines erbhygienischen Registers auf Bundesebene, Freigabe der freiwilligen Sterilisierung aus eugenischer Indikation.

trol card, registration of the important hereditary diseases, establishment of a register of hereditary hygiene, and permission for voluntary sterilization in eugenic indications.

passeport, recensement des hérédopathies les plus importantes et établissement d'un registre hérédo-hygiénique sur le plan fédéral, autorisation de la stérélisation volontaire en cas d'indication eugénique.

Zur Geschichte der Strahlengenetik: Am 15. September sind 30 Jahre vergangen, seit der amerikanische Genetiker *Hermann J. Muller* auf dem V. Internationalen Kongreß für Vererbungswissenschaft in Berlin in einem Vortrag „Das Problem der künstlichen Veränderung des Gens" erstmalig über seine erfolgreichen Versuche an Drosophila melanogaster, der Fruchtfliege, berichtete, vermittels Röntgenbestrahlung die Mutationsrate ganz wesentlich zu erhöhen. Die Bekanntgabe dieser Entdeckung war der Höhepunkt des Kongresses, und jeder, der den Vortrag *Mullers* hörte, war sich über die große Bedeutung im klaren, wenn auch keiner von uns, ebensowenig wie der Vortragende selbst, zu einer richtigen Abschätzung dieser Bedeutung damals schon imstande war.

In einem ausführlichen Bericht über den Kongreß und insbesondere über den Vortrag *Mullers* schrieb ich als Generalsekretär des Kongresses in den „Naturwissenschaften":

„Die Wirkungen der Röntgenstrahlen auf die Gene, und zwar sowohl in den reifen Spermien wie in den Oozyten und Oogonien, sind überraschend groß. Unter einigen tausend Nachkommen behandelter Fliegen wurden ungefähr ebensoviele Mutationen entdeckt wie in der ganzen, (damals) fast zwanzigjährigen Geschichte der Drosophilaforschung in Amerika. Und dabei ist noch zu bemerken, daß in diesen Versuchen von *Muller* fast nur Mutationen im X-Chromosom erfaßt wurden, während die Autosomen unberücksichtigt blieben. Es ist indessen kein Grund vorhanden anzunehmen, daß die Röntgenstrahlen auf die Geschlechtschromosomen anders wirken als auf die Autosomen, und zieht man dies in Betracht, so kann man damit rechnen, daß unter Umständen jedes Individuum in der Nachkommenschaft behandelter Fliegen eine Mutante ist. *Muller* kommt denn auch zu dem Schluß, daß wir heute berechtigt sind zu sagen: Mutationen können nach Wunsch erzeugt werden. Nur insofern muß noch eine Einschränkung gemacht werden, als es noch nicht möglich ist, den Ort der Mutation im Chromosom und ihre Richtung zu bestimmen."

Die Richtigkeit der Entdeckung *Mullers,* für die er später den Nobelpreis erhielt, wurde in den folgenden Jahren von vielen Seiten und in vielen Ländern bestätigt, und in kurzer Zeit entwickelte sich ein neues und sehr fruchtbares Arbeitsgebiet, die **Strahlengenetik.** Es zeigte sich, daß die an Drosophila erkannte mutagene Wirkung der Röntgenstrahlen auch für andere Lebewesen, Tier und Pflanze, gilt, und daß alle energiereichen und vor allem alle ionisierenden Strahlen in ähnlicher Weise wirken wie die Röntgenstrahlen; je energiereicher die Strahlen sind, um so stärker ist ihre mutagene Wirkung.

Eine weitere sehr wichtige Feststellung war die, daß es für die mutagene Wirkung der Strahlen keine Schwellenwertdosis gibt, keine Toleranzdosis. Die Dosis-Effekt-Kurve der genetischen Strahlenwirkung weist einen geradlinigen Verlauf auf[1]). Hier besteht ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber der somatischen Strahlenwirkung auf das Individuum, bei der Entstehung der Strahlenkrankheit also; in diesem Falle zeigt die Dosis-Effekt-Kurve einen S-förmigen Verlauf. Auf das Erbgut können auch kleinste Dosen einen schädigenden Effekt haben, indem alle während der ganzen Generationszeit eingestrahlte Energie gesammelt, kumuliert wird. Kleine Dosen, die die Keimzellen in kürzeren oder längeren Abständen über einen größeren Zeitraum treffen, üben die gleiche Wirkung aus wie eine einzelne, der Summe dieser kleinen Dosen entsprechende große Dosis. Nach dem Gesagten ist es klar, daß langlebige Organismen mit einer sich über Jahre erstreckenden Fortpflanzungsperiode den genetischen Wirkungen natürlicher Strahlung auch relativ mehr ausgesetzt sind als etwa eine Eintagsfliege.

[1]) Wenigstens gilt dies für die wichtigste Gruppe der Mutationen, die Punktmutationen. Die sogenannten Chromosomenmutationen (Inversionen, Translokationen usw.) sollen hier außer Betracht bleiben.

Es ist verständlich, daß man unmittelbar nach der Entdeckung *Mullers* zunächst mehr die positive Seite sah. Wenn auch mit Hilfe der Röntgenstrahlen lediglich die Quantität der Mutationen gesteigert wird und auf die Qualität einen Einfluß zu nehmen, uns nach wie vor versagt ist, so sagte man sich doch, daß unter Hunderten und Tausenden durch Bestrahlung induktiv gewonnener Mutationen von Pflanzen und Tieren die eine oder andere sein wird, die für den Züchter einen besonderen wirtschaftlichen Wert hat.

In der Tat hat die Pflanzenzüchtung in den letzten 3 Jahrzehnten aus der Entdeckung *Mullers* schon manchen Nutzen ziehen können. Wenn unter 1000 strahleninduzierten Mutanten nur eine für den Pflanzenzüchter brauchbare ist, so wirft er die 999 anderen, um mit *Gustafsson* zu sprechen, auf den Komposthaufen und züchtet nur mit der einen landwirtschaftlich wertvollen weiter. Bei den Kulturpflanzen ist das im allgemeinen kein Problem. Ganz anders bei den Haustieren mit ihrer Fremdbefruchtung, ihren relativ geringen Nachkommenzahlen und dem größeren wirtschaftlichen Wert, der im einzelnen Individuum steckt. Hier vermag das Plus der einen positiven Mutante das Minus der 999 anderen letalen, semiletalen, subvitalen oder doch irgendwie negativen Mutanten nicht aufzuwiegen. Bei dem so kompliziert gebauten tierischen Organismus mit seinem im Laufe der Evolution durch ständige Selektion so wohlausgewogenen Erbgefüge bedeutet auch die kleinste mutative Veränderung am Genotypus fast stets eine Minusvariante, die Entwicklung geht auf diese Weise, wie *Muller* es ausgedrückt hat, viel leichter bergab als bergauf. In noch gesteigertem Maße gilt dies für den Menschen, bei dem nicht nur — wie beim Haustier — die natürliche Selektion in Wegfall gekommen, sondern auch — im Gegensatz zum Haustier — keine künstliche Selektion an die Stelle getreten, ja diese sogar durch Kontraselektion ersetzt worden ist.

Es ist das große Verdienst der Deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft und vor allem ihrer damaligen Schriftführerin *Paula Hertwig,* schon bald nach Beginn der strahlengenetischen Forschung die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit auf die Gefahren gelenkt zu haben, die dem menschlichen Erbgut durch Strahleneinwirkungen drohen. Auf der 6. Hauptversammlung der Gesellschaft im September 1931 in München erstattete *Paula Hertwig* ein umfangreiches Referat zum Thema „Die künstliche Erzeugung von Mutationen und ihre theoretischen und praktischen Auswirkungen". Nach einem eingehenden Überblick über die bisherigen Ergebnisse der Strahlengenetik nimmt *Paula Hertwig* zur praktischen Bedeutung der experimentellen Mutationsforschung für die Humanmedizin Stellung. Sie zitiert den Gynäkologen *Wintz* nach dem „Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde" (Auflage v. 1930):

„Es ist nicht zu verwundern", schreibt *Wintz,* „daß die temporäre Sterilisation auf scharfen Widerspruch gestoßen ist, denn rein gefühlsmäßig ist es naheliegend, die Gefahr einer Nachkommenschaftsschädigung anzunehmen. Es mehrt sich aber die Zahl derjenigen, die überzeugt sind, daß die temporäre Sterilisation keine Schädigung für die Nachkommenschaft mit sich bringt. Die Furcht vor einer Nachkommenschaftsschädigung entspringt keineswegs gesicherten wissenschaftlichen und klinischen Beobachtungen, und die zur Beweisführung herangezogenen Tierversuche halten einer exakten Kritik nicht stand. Im Gegenteil, die unter exakter Meßtechnik und mit allen Kautelen gegen die sonstige Nachkommenschaftsschädigung (Inzucht) angestellten Versuche sprechen gegen eine Schädigung durch Röntgenstrahlen."

Soweit *Wintz.* Und *Paula Hertwig* fährt fort:

„Es wäre unmöglich, daß über Versuche, die an Klarheit der Beweisführung nichts zu wünschen übrig lassen und deren Methodik sich mit der Exaktheit chemisch-physikalischer Versuche messen kann, auf diese Weise geurteilt würde, wenn der Vererbungslehre endlich im biologischen und medizinischen Unterricht die Stelle eingeräumt würde, die ihr zukommt!

Für uns Genetiker erwächst aber die Pflicht, es nicht genug sein zu lassen mit der eigenen Überzeugung, sondern unsere Erkenntnis Allgemeingut der Ärzteschaft werden zu lassen. Es gilt, die an niederen Pflanzen gewonnenen Resultate weiter auszubauen und für den Nichtgenetiker durch Versuche an Säugetieren überzeugender zu gestalten."

Im Anschluß an das Referat *Paula Hertwigs* nahm die Deutsche Gesellschaft für Vererbungswissenschaft die folgende Entschließung an.

„Die Deutsche Gesellschaft für Vererbungswissenschaft hat sich auf ihrer Tagung vom 13.—17. September 1931 in München u. a. mit der Frage der Erbänderung durch Röntgenstrahlen beschäftigt. Die in der Sitzung am 16. September anwesenden Mitglieder sind der Ansicht, daß die Schädigung der Erbmasse durch Röntgenstrahlen durch eine große Zahl exakter Experimente sichergestellt ist. Sie halten es daher für ihre Pflicht, die deutsche Ärzteschaft eindringlich auf die Gefahr hinzuweisen, die der Nachkommenschaft durch Röntgenbestrahlung der Keimdrüsen, insbesondere bei der sogenannten temporären Sterilisierung, droht. Es handelt sich um Schädigungen der Erbmasse, die unter Umständen erst nach Generationen in Erscheinung treten."

Die Entschließung wurde mit allen gegen eine Stimme angenommen. Die Deutsche Gesellschaft für Rassenhygiene (Eugenik) schloß sich auf ihrer Hauptversammlung am 18. September 1931 der Resolution einstimmig an.

Bereits im Dezember 1931 kam es in der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie zu Berlin zu einer lebhaften Aussprache zwischen Gynäkologen und Genetikern. Außer den schon genannten Gesellschaften waren die Ärztliche Gesellschaft für Strahlenkunde und die Röntgengesellschaft zu Berlin eingeladen. Die Sitzung stand unter dem Vorsitz des Gynäkologen *G. A. Wagner*, und es ging vor allem um die temporäre Sterilisierung und die Röntgenreizbestrahlung der Ovarien. Ich möchte auf die Diskussion im einzelnen nicht eingehen. Der Tenor auf seiten der Gynäkologen war „Der Mensch ist keine Fliege", und man suchte den Genetikern die Beweislast dafür zuzuschieben, daß die an Drosophila gewonnenen Ergebnisse auch für den Menschen gelten. *Wagner* sagte im Schlußwort:

„Wir alle sollten uns jetzt dafür einsetzen, daß sobald als möglich den Vererbungsforschern — das ist unser blutigstes Interesse — die notwendigen Mittel zur Verfügung gestellt werden, die geplanten Versuche an größeren Säugetieren auf breiter Basis durchzuführen. Mag auch die Vererbung nach für alle Lebewesen geltenden einheitlichen Prinzipien erfolgen; in der praktischen Auswirkung der Röntgenstrahlen auf die Vererbung werden vielleicht doch Unterschiede zwischen der Essigfliege und dem Menschen zu finden sein."

Zwei Monate später, im Februar 1932, fand in der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde in München unter dem Vorsitz von *A. Döderlein* eine zweite Aussprache statt, die durch einen Vortrag von *Paula Hertwig* über „Die genetischen Grundlagen der Röntgenmutationen" eingeleitet wurde. Wie in Berlin stand auch in München die anschließende Diskussion wieder ganz unter dem Wort „Der Mensch ist keine Fliege", und am Schluß der Sitzung legte *Döderlein* den anwesenden Gynäkologen und Röntgenologen eine Entschließung vor, die sich in scharfen Worten gegen die Genetiker wandte und mit allen Stimmen gegen zwei angenommen wurde. Ich möchte Ihnen den Text dieser von der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde sowie der Bayerischen Gesellschaft für Röntgenologie und Radiologie gemeinsam unterzeichneten Resolution wörtlich wiedergeben; sie lautet:

„Die von der Deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft und der Deutschen Gesellschaft für Rassenhygiene zur Frage der Schädigung der Erbmasse durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung in ihrer Sitzung vom 17. und 18. September 1931 in München gefaßte Entschließung stützt sich ausschließlich auf experimentelle Untersuchungen an Insekten und Pflanzen.

Die Versuchsbedingungen bei diesen Untersuchungen können und dürfen mit den Bedingungen, unter denen die Strahlen am Menschen angewandt werden, weder qualitativ noch quantitativ verglichen werden. Da also die Voraussetzungen für eine solche Entschließung fehlen, lehnen wir sie ab, zumal auch die bisher vorliegenden Beobachtungen am Säugetier und am Menschen dagegen sprechen.

Die Entschließung muß den Bestand und die Weiterentwicklung der heute unentbehrlichen und auch nicht zu ersetzenden diagnostischen und therapeutischen Anwendung der Röntgenstrahlen im Bereich des männlichen und weiblichen Unterleibes aufs äußerste gefährden. Sie wird außerdem für den Arzt zivil- und strafrechtlich unabsehbar sich auswirken.

Wir erachten es deshalb für unsere Pflicht, auf die verhängnisvollen Folgen der Entschließung nachdrücklichst hinzuweisen und legen den beiden Gesellschaften nahe, sie auf Grund dieser Erwägungen zu überprüfen."

Auf diese Resolution der Gynäkologen und Röntgenologen antwortete der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft durch seinen damaligen Vorsitzenden, den Genetiker *Richard Goldschmidt*, mit einem ausführlichen Schreiben, in dem es u. a. heißt, daß in der Beurteilung des Grundsätzlichen wohl alle Genetiker und Eugeniker übereinstimmen. „Wir können auch nicht verhehlen," so fährt das Schreiben fort, „daß die uns vorliegende Entschließung wenig geeignet ist, diesen Standpunkt zu erschüttern. Basiert doch die Entschließung in der Hauptsache auf dem Argument, daß Versuche an Pflanzen und Insekten nicht für den Menschen gültig seien, ein Argument, das heutzutage jedem, der mit der Vererbungslehre vertraut ist, nicht mehr verständlich ist." Zum Schluß wird angeregt, die Frage nicht durch weitere Entschließungen und Gegenentschließungen zu verwirren, sondern den Weg zu gemeinsamer positiver Arbeit zu suchen.

Wie dies in der Folgezeit geschehen ist, wird in dem Bericht der Deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft aus dem Jahre 1934 eingehend geschildert, ich vermag darauf hier im einzelnen nicht einzugehen. Das Ergebnis war jedenfalls, daß die von den Genetikern vor allem beanstandete Therapie der temporären Sterilisierung und die Röntgenreizbestrahlung der Ovarien zur Beseitigung der weiblichen Sterilität von den deutschen Gynäkologen dank der Initiative von *Martius* aufgegeben wurde, während diese Therapie z. B. in den USA und in Japan noch bis in die allerjüngste Zeit üblich war. —

Seit dieser Diskussion zwischen den deutschen Genetikern und den Gynäkologen sind 25 Jahre vergangen. Inzwischen sind wir in das Atomzeitalter eingetreten. Die bei Kriegsende aufgelöste Deutsche Gesellschaft für Vererbungswissenschaft ist ebenso wie die Deutsche Gesellschaft für Eugenik bisher nicht wieder neu gegründet worden. Sie können infolgedessen zur Zeit ihre Stimme nicht aufs neue erheben. In den Kulturländern der Alten und Neuen Welt aber haben die Genetiker im letzten Jahre kurze Resolutionen oder umfangreiche Denkschriften veröffentlicht, in denen in ähnlicher Weise, wie es die deutschen Genetiker bereits 1931 getan haben, auf die dem Erbgut der Menschheit drohende Strahlengefahr mit allem Nachdruck hingewiesen wird. Die Denkschriften der USA und Großbritanniens sind erfreulicherweise auch in (wenn auch nicht sehr guten) deutschen Übersetzungen erschienen (Lit. 1, 2). Auch die internationalen genetischen Kongresse, die im letzten Jahre stattfanden, haben entsprechende Entschließungen angenommen. Als Beispiel für viele führe ich den Text der Resolution des I. Internationalen Kongresses für Humangenetik im August 1956 in Kopenhagen an:

„Der durch ionisierende Strahlen am Erbgut entstehende Schaden ist nicht mehr wegzuleugnen und sollte bei der friedlichen und der militärischen Verwendung der Kernenergie ernstlich in Betracht gezogen werden, ebenso bei allen medizinischen, kommerziellen und industriellen Verfahren, bei denen Röntgen- oder andere ionisierende Strahlen verwendet werden. Es wird empfohlen, die Untersuchungen über den Umfang und die Art des Schadens und verwandte genetische Fragen beträchtlich zu erweitern und zu intensivieren mit dem Ziel der Sicherung des Wohlergehens zukünftiger Generationen."

Beim 6. Deutschen Kongreß für Ärztliche Fortbildung, der vor wenigen Wochen in Berlin stattfand, stand ein Tag der Verhandlungen unter dem Thema „Strahlenschädigungen und Strahlenschutz". Der Vorsitzende, der Gynäkologe *Gerhard Schubert*, Hamburg, schloß die Verhandlungen mit den Worten: „Die genetischen Strahlenschäden sind ein Problem von eminenter Bedeutung, dem sich heute kein Arzt mehr entziehen kann."

Dieser Rückblick auf die Entwicklung des Problems erschien mir wünschenswert, ehe wir uns nunmehr der Frage zuwenden, **was weiterhin geschehen soll.** Die soeben zitierte Kopenhagener Resolution endete mit dem Satz: „Es wird empfohlen, die Untersuchungen über den Umfang und die Art des Schadens und verwandte genetische Fragen zu erweitern und zu intensivieren mit dem Ziel der Sicherung des Wohlergehens zukünftiger Generationen."

Der Physiker *Carl Friedrich von Weizsäcker* schloß vor 7 Jahren einen Vortrag, betitelt „Wohin führt uns die Wissenschaft?", mit den Worten, Physik und Genetik seien die beiden naturwissenschaftlichen Disziplinen, denen in der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts in Theorie und Praxis die größte Bedeutung zukomme. Das Thema „Atomkernenergie und Erbgut" deutet eine der großen gemeinsamen Aufgaben dieser Disziplinen in den nächsten Jahrzehnten an. Auf genetischem Gebiete muß unsere Arbeit vor allem in zwei Richtungen gehen. Einmal muß die experimentelle Forschung über genetische Strahlenschäden am lebenden Objekt mit aller Energie fortgesetzt werden, und zwar an den verschiedensten Objek-

ten, Tier und Pflanze, vom Säugetier bis hinunter zu den Viren. Andererseits muß die genetische Forschung am Menschen auf breiter Basis betrieben werden. Wenn wir auch infolge der langsamen Generationenfolge des Menschen genetische Strahlenschäden, die unsere Generation treffen, im allgemeinen selbst nicht beobachten können, so gibt es doch für uns genug Vorarbeit zu leisten. Wir kennen die Zusammensetzung des Erbgutes des heutigen Menschen noch viel zu wenig, um etwaige Änderungen daran überhaupt erfassen zu können.

Alle diese Arbeiten lassen sich freilich in Deutschland nur durchführen, wenn die entsprechenden Lehr- und Forschungsstätten in ausreichender Zahl und befriedigender Ausstattung vorhanden sind. Das ist bisher keineswegs der Fall. Allgemeine Genetik und Humangenetik, Strahlenbiologie und Strahlengenetik sind Gebiete — ich habe schon oftmals darauf hingewiesen —, die an den deutschen Hochschulen geradezu sträflich vernachlässigt worden sind (vgl. z. B. *Nachtsheim* [1956]). So gab es im letzten Jahrzehnt nur in einer Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät einer deutschen Universität einen Lehrstuhl für Allgemeine Genetik, in Berlin, den ich seit seiner Begründung, d. h. seit Kriegsende innehatte, zunächst an der Humboldt-Universität, seit 1949 an der Freien Universität. Lehrstühle für Humangenetik gibt es zur Zeit immerhin drei, in Göttingen, Münster und Kiel. Fast scheint es aber, als ob man in allerjüngster Zeit doch wach werde. In Heidelberg ist soeben ein Lehrstuhl für Strahlenbiologie und Strahlengenetik geschaffen worden, der dem Physiker *K. G. Zimmer* übertragen wurde, einem der besten jüngeren Strahlengenetiker, die wir in Deutschland haben. Auch an anderen Universitäten bestehen Pläne zur Schaffung von Lehrstühlen für Genetik, Strahlenbiologie und Humangenetik, die teilweise schon konkrete Form angenommen haben. Bei dem großen Mangel an Nachwuchs wird es leider nur bald Schwierigkeiten geben, geeignete Anwärter zu finden.

Doch wenden wir uns nach diesem Exkurs dem Programm zu, das der experimentellen Strahlengenetik und der Humangenetik harrt.

Strahlengenetische Untersuchungen am Säugetier

In den zitierten Diskussionen aus dem Anfang der 30er Jahre hieß es von seiten der Gynäkologen immer wieder, der Mensch sei keine Fliege, und man verlangte strahlengenetische Untersuchungen an Säugetieren, sogar an großen Säugetieren, und auch *P. Hertwig* sagte am Schlusse ihres erwähnten Referates, wir müßten die an Insekten gewonnenen Resultate für den Nichtgenetiker durch Versuche an Säugetieren überzeugender gestalten.

Und in der Tat: Wenn es auch heute keine Diskussion mehr darüber geben kann, ob die großen Gesetzmäßigkeiten der Vererbung für alle Lebewesen gelten, vom Menschen bis zum Bakteriophagen, wenn auch weiterhin Drosophila, an der diese Gesetzmäßigkeiten großenteils entdeckt und — ich wiederhole *Paula Hertwig* — mit der Exaktheit chemisch-physikalischer Versuche analysiert worden sind, das ideale Objekt für den Genetiker bleiben wird, so sind doch die Probleme immer mannigfaltiger geworden, und es gibt viele spezielle Fragen, die sich durch den Versuch an Drosophila nicht beantworten lassen. Es sei nur daran erinnert, daß sich die Genetik der Mikroorganismen im letzten Jahrzehnt zu einem der fruchtbarsten Gebiete der Genetik und speziell auch der Strahlengenetik entwickelt hat. Dabei hat man z. B. die Bakterien zunächst als gänzlich ungeeignete Objekte für den Genetiker betrachtet.

Mit Rücksicht darauf, daß man mit dem Menschen experimentell-genetisch nicht zu arbeiten vermag, ist es verständlich, wenn der Wunsch besteht, im Modellversuch an den dem Menschen am nächsten stehenden Tieren, den nach dem gleichen Bauplan gebauten Säugern, bestimmte Fragen zu prüfen. Bei der Auswahl des Versuchstieres muß man sich aber darüber im klaren sein, daß nicht jeder Säuger für genetische oder gar strahlengenetische Experimente geeignet ist. Die dem Menschen am nächsten stehenden Primaten scheiden aus, ebenso unsere großen Haussäuger. Es kommen nur Kleinsäuger in Frage, und zwar die bekannten Laboratoriums-Nagetiere, Kaninchen und Meerschweinchen, Ratte und Maus. Unter diesen wiederum ist die Maus für strahlengenetische Experimente weitaus der geeignetste Kleinsäuger.

Wollen wir Veränderungen am Genotypus unter dem Einfluß von Strahlen studieren, so ist Voraussetzung, daß wir den Genotypus erst einmal in seiner unveränderten Form kennenlernen. Bei keinem Lebewesen ist die Analyse des Erbgutes so weit gediehen wie bei Drosophila melanogaster, die Folge der besonderen Eignung dieses Objektes für die Genetik. Von rund 600 Genen dieser Fliege wissen wir heute, an welcher Stelle eines ihrer 4 Chromosomenpaare das einzelne Gen lokalisiert ist. Bei der Hausmaus sind etwa 200 Einzelgene bekannt, bei den drei anderen Laboratoriumsnagern sogar insgesamt noch weit weniger. Auch bei der Maus fehlt aber für viele dieser 200 Gene noch die Lokalisation in einem bestimmten Chromosom; die Maus besitzt 20 Chromosomenpaare.

In Deutschland war es wiederum *Paula Hertwig*, die, anschließend an die von ihr ausgelöste Diskussion Anfang der 30er Jahre, durch ausgedehnte Erbschädigungsversuche mit Röntgenstrahlen an Mäusen wertvolle Pionierarbeit geleistet hat, wie auch in Amerika ausdrücklich anerkannt wird. Zum Teil gemeinsam mit ihren Schülerinnen *Hildegard Brenneke und Hildegard Schaefer* studierte sie den Einfluß der bestrahlten männlichen Geschlechtszellen, und zwar reifer Spermien wie Spermatozyten und Spermatogonien, von Mäusen und Ratten auf die Fertilität bei Paarung mit unbestrahlten Weibchen, zunächst unter Benutzung hoher Dosen zwischen 400 und 2000, teilweise sogar 4000 r liegend, später aber auch bei niedrigeren Dosen, bei 200 r. Bestrahlt wurden nur die Hoden. Wenn die zur Zeit der Bestrahlung im Hoden und Nebenhoden gespeicherten Spermien aufgebraucht sind (nach etwa 14 Tagen), schließt sich eine Sterilitätsperiode an, deren Dauer von der Dosis abhängig ist. Bei den höheren Dosen tritt nach etwa 2—3 Wochen eine Repopulation des Keimepithels ein und neue, befruchtungsfähige Spermien werden gebildet. Bei den höchsten benutzten Dosen kommt es zu dauernder Sterilität.

Auch an der Frühentwicklung der durch bestrahlte Spermien befruchteten Eier wurden die Strahlenschädigungen sorgfältig untersucht. Es kommt zu anormaler Entwicklung eines Teiles der Eier, zum Absterben und zur Resorption bzw. zum Abort geschädigter Embryonen. Das hat verminderte Wurfgröße oder völliges Ausbleiben von Würfen zur Folge. Selbst bei schwachen Dosen waren deutliche Schädigungen des Genoms mit letaler Wirkung zu konstatieren. In der Nachkommenschaft der röntgenbestrahlten Mäusemännchen konnte dann *Paula Hertwig* eine ganze Anzahl mehr oder weniger letaler Mutationen, die die verschiedensten Organsysteme betreffen, nachweisen und analysieren.

Bemerkenswert ist, daß sich die untersuchten Nager als wesentlich strahlenempfindlicher erwiesen als Drosophila, zu deren Sterilisierung (temporärer und permanenter) höhere r-Dosen erforderlich sind. Andererseits zeigt sich aber auch ein signifikanter Unterschied zwischen Ratte und Maus. Die Maus ist noch strahlenempfindlicher als die Ratte.

So wertvoll indessen auch diese Untersuchungen *Paula Hertwigs* waren, so konnten sie doch nicht an das heutige Kardinalproblem heranführen, die Frage nach der spontanen und der strahleninduzierten Mutationsrate des Säugetieres. Während bei Drosophila Mutationsratenbestimmungen in großem Umfange durchgeführt worden sind, stehen dem beim Säuger fast unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen, deren größte die ist, daß mit einem sehr großen Zahlenmaterial gearbeitet werden muß, um statistisch gesicherte Ergebnisse zu gewinnen. Untersuchungen dieser Art sind denn auch erst in den letzten Jahren im Zusammenhang mit der Atomforschung in Angriff genommen worden. Zur Zeit laufen zwei große Versuchsserien an Mäusen, die eine in dem Atomforschungszentrum der USA, in Oak Ridge, im Staate Tennes-

see, durch das Ehepaar *Russell*, die andere im Atomforschungszentrum Großbritanniens, in Harwell, durch *Carter und Mitarbeiter*. Um die Schwierigkeiten dieser Versuche aufzuzeigen, seien **Methodik und Ziel** kurz geschildert.

In beiden Arbeitskreisen werden die gleichen Mäusestämme benutzt, und zwar zur Zucht die ♀♀ eines in 7 autosomal-rezessiven Genen (für verschiedene Haarfarben, Augenfarbe, Scheckung und Kurzohrigkeit) homozygoten Stammes und zur Paarung dieser ♀♀ die ♂♂ eines Wildstammes, d. h. eines Stammes, der an Stelle der rezessiven Allele der 7 Gene die dominanten Allele homozygot besitzt. Die ♀♀ bleiben unbestrahlt, von den ♂♂ werden die einen bestrahlt, die anderen dienen unbestrahlt als Kontrollen. Untersucht wird die F_1-Generation. Normalerweise müssen alle F_1-Mäuse den Wildtyp repräsentieren. Erfolgt aber an einem der 7 genannten Lozi beim ♂ eine Mutation, sei es als spontane Mutation bei den Kontrolltieren, sei es als strahleninduzierte oder auch als spontane Mutation bei den bestrahlten ♂♂, so muß dies in F_1 zum Ausdruck kommen.

In den Versuchen von *Russell* wird mit Röntgenstrahlen gearbeitet, jedes ♂ erhält eine einmalige Dosis von 600 r. *Carter und Mitarbeiter* arbeiten mit viel geringeren Dosen, insgesamt 40 r einer γ-Bestrahlung aus einer Radiumquelle, und zwar wird auch diese geringe Dosis auf einen längeren Zeitraum (1—5 Wochen) verteilt verabreicht.

Die bisherigen Ergebnisse der beiden Versuchsserien seien an Hand der Tabelle 1 wiedergegeben, die ich nach *W. L. Russell* (1951) und nach *T. C. Carter und Mitarbeitern* (1956) zusammengestellt habe.

Tab. 1: **Strahleninduzierte und spontane Mutationen bei der Maus**

Autoren	Dosis (r)	Zahl d. unters. Tiere	Zahl der Mutationen pro Lokus*) a	b	c^{ch}	d	p	s	se	Sa
Russell	600	48 007	—	11	3	6	8	25	—	53
	0	37 868	—	—	—	1	—	1	—	2
Carter	40	10 024	—	—	—	—	—	1	—	1
u. Mitarb.	0	18 355	—	—	—	1	—	1	—	2

*) a, b, c^{ch}, d sind die Symbole für 4 Gene, die die Pigmentproduktion und -verteilung im Haarkleid beeinflussen, p ändert die Augenfarbe (pink-eyed), s ruft Scheckung hervor, se führt zu Kurzohrigkeit (short-eared).

Ziehen wir das Fazit aus den bisherigen Ergebnissen dieser beiden Versuchsserien.

Was zunächst die spontane Mutationsrate bei der Maus anbetrifft, so sind die hier vorgelegten Zahlen der beiden Serien die einzigen, die für die Maus bisher existieren. Insgesamt wurden unter 56 223 Kontrolltieren für die 7 Lozi 4 Mutanten gefunden, d. h. eine Mutante auf 14 056 Individuen. Die 4 Mutanten verteilen sich aber auf nur 2 Lozi (d, s). Das ist natürlich angesichts des Umfanges der Bemühungen noch ein recht mageres Ergebnis.

Befriedigender ist das Ergebnis hinsichtlich der strahleninduzierten Mutationsrate in *Russells* Versuchen. Unter 48 007 Mäusen, deren Väter je 600 r erhalten haben, wurden an den 7 Lozi 53 Mutationen gefunden; zwei Gene (a, se) mutierten überhaupt nicht, Gen s hingegen 25mal, so daß nahezu die Hälfte der Mutationen auf diesen einen Lokus entfällt. Insgesamt kommt auf 906 Individuen eine Mutante. Mit der spontanen Mutationsrate in *Russells* Versuchen verglichen, ist die induzierte um mehr als das 20fache erhöht. Auf 1 r umgerechnet ist die Mutationsrate je Lokus 25×10^{-8}.

In Versuchen, die denen *Russells* an Mäusen soweit wie irgend möglich angeglichen waren, hat *Alexander* (1954) im gleichen Institut die strahleninduzierte Mutationsrate bei Drosophila ermittelt. Ergebnis: Die induzierte Mutationsrate bei der Maus ist 15mal höher als die von Drosophila. Ich erinnere nochmals an die Diskussion der 30er Jahre: „Der Mensch ist keine Fliege." Diese kategorische Feststellung der damaligen Gegner der Genetiker hat sich bestätigt, aber in einem ganz anderen Sinne, als man es damals geglaubt hat. Es steht heute fest, daß der Säuger viel strahlenempfindlicher ist als das Insekt.

In der zweiten Versuchsserie von *Carter und Mitarbeitern* kommt es den Autoren darauf an zu prüfen, ob der aus den Drosophila-Experimenten erschlossene geradlinige Verlauf der Dosis-Effekt-Kurve auch bei kleinen Röntgendosen für das Säugetier gilt. Durch Interpolation läßt sich aus dem Ergebnis Russells mit 600 r berechnen, wieviele Mutanten bei 40 r zu erwarten sind. Unter 100 000 Mäusen sind es etwa 12 Mutanten. Nach ihrem Interimsbericht haben *Carter und Mitarbeiter* unter 10 000 Mäusen bisher e i n e Mutante erhalten. Das ist selbstverständlich noch kein Ergebnis, mit dem sich etwas anfangen läßt.

„Wir hoffen", sagen die Autoren, „es wird nicht notwendig sein, mehr als 1/4 Million Mäuse aus bestrahltem Sperma zu züchten und 1/2 Million Kontrollen. Es ist klar, daß dies ausgedehnte Zuchtmöglichkeiten erforderlich macht und eine ganze Anzahl Jahre in Anspruch nimmt."

Zucht von 3/4 Million Mäusen in e i n e m Experiment! Es ist schon ein entsagungsvolles Experiment, so muß man gestehen, das die englischen Kollegen gestartet haben. Auch bei breitesten Zuchtmöglichkeiten muß Jahr für Jahr immer wieder der gleiche Versuch mit möglichst vielen Individuen angesetzt werden, ehe man zu einem gesicherten Ergebnis zu kommen vermag. Die zwischendurch veröffentlichten Interim-Reports vermögen uns kaum mehr zu sagen, als daß man vorerst noch nichts sagen kann.

Und doch ist dieses Experiment und sein Ausgang auch für die Beurteilung der Verhältnisse beim Menschen von der allergrößten Wichtigkeit. Es handelt sich um die Frage, ob es tatsächlich keinen Schwellenwert gibt, keine Toleranzdosis, ob auch kleinste Strahlendosen sich summieren und auf das Erbgut schädigend wirken. Das kommt in der Dosis-Effekt-Kurve zum Ausdruck. In graphischer Darstellung ergibt sich nur ein geringfügiger Unterschied im Kurvenverlauf. Ob aber das linke Kurvenende einen geradlinigen oder einen bogenförmigen Verlauf nimmt — um dies mit Sicherheit entscheiden zu können, dazu ist die Zucht von 3/4 Million Mäusen erforderlich!

Gleichwohl — die Versuche müssen gemacht werden. Die Fragestellungen sind so mannigfaltig und die Antworten so wichtig, daß man m. E. die Last dieser Versuche nicht den amerikanischen und britischen Genetikern allein überlassen sollte. Wir sollten ihnen helfen.

Es ist erfreulich, daß sowohl das Bundesministerium für Atomfragen als auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft Interesse an einem solchen Projekt zeigen. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat sogar ein eigenes Schwerpunktprogramm „Strahlengenetische Untersuchungen an Kleinsäugern" geschaffen. Aber man muß sich darüber im klaren sein, daß derartige Versuche nicht nur äußerst langfristig und mühsam, sondern auch s e h r kostspielig sind. Ein Mäusehaus, in dem etwa 10 000 Zuchtmäuse unter für Tier und Mensch angemessenen Lebensbedingungen existieren können, ist schon ein ganz stattliches Bauvorhaben. Dazu kommen die baulichen Maßnahmen für Strahlenschutz und die sehr hohen Kosten für die Strahlenquellen. Es hat seinen guten Grund, daß in den USA und in Großbritannien die Versuche in den Atomforschungszentren durchgeführt werden. Daß auch die laufenden sächlichen und personellen Kosten sehr hoch sein werden, bedarf keiner näheren Begründung. Jedenfalls sollte man nur dann mit derartigen Versuchen beginnen, wenn wirklich ausreichende Mittel zur Verfügung stehen und für einen längeren Zeitraum gesichert sind. Wir müssen mit den ausländischen Arbeitsstätten konkurrieren können. Stümperhafte Versuche bedeuten lediglich eine Vergeudung von Mitteln.

Mutationsraten beim Menschen

Nach dem Säugetier der Säuger Mensch. Was wissen wir über Mutationsraten beim Menschen, spontane und strahleninduzierte? Um es gleich vorweg zu sagen: Über die **strahleninduzierte Mutationsrate** beim Menschen wissen wir nichts,

über die spontane Mutationsrate sehr wenig. In populären Veröffentlichungen der letzten Zeit wird allerdings bisweilen der Eindruck erweckt, als ob es anders sei. Anbei zwei Tabellen aus der „Umschau" 1957.

Tab. 2: **Die durchschnittliche spontane Mutationsrate pro Gen und pro Generation**

Objekt	Anzahl der Mutationen unter den Keimzellen
Drosophila	1 : 100 000—1 : 200 000
Maus	1 : 35 000—1 : 75 000
Mensch	1 : 20 000—1 : 45 000
(Durchschnitt von 21 menschl. Mutationen 1 : 38 000)	

In der Tabelle 2 sind für Drosophila, Maus und Mensch die spontanen Mutationsraten angegeben. Hiernach besitzt der Mensch weitaus die höchste Mutabilität. Für Drosophila liegen ausreichend Bestimmungen vor, für die Maus ist die Berechnung auf Grund der 4 Mutationen in den Kontrollversuchen von *Russell und Carter* vorgenommen worden, also auf einer sehr schmalen Basis. Für den Menschen wird sogar eine aus 21 Erbleiden berechnete mittlere Mutationsrate 1 : 38 000 angegeben. Was es damit für eine Bewandtnis hat, werden wir gleich noch näher hören.

Tab. 3: **Die Größenordnung der Strahlendosis, welche die spontane Mutationsrate verdoppelt**

Objekt	verdoppelnde Dosis
Drosophila	30—50 r
Maus	um 50 r
Mensch	niedrigster Wert 3—4 r höchster Wert 150 r

In Tabelle 3 wird die Größenordnung der Strahlendosis genannt, die bei Drosophila, Maus und Mensch zu einer Verdoppelung der spontanen Mutationsrate führen soll. Der für Drosophila genannte Wert mag einigermaßen stimmen, der für die Maus beruht auf *Russells* Ergebnissen, von denen wir schon gesprochen haben. Für den Menschen wird als niedrigster Wert 3—4 r genannt, als höchster Wert 150 r. Die Werte demonstrieren ihren Unwert. Tatsächlich sind es rein spekulativ gewonnene Zahlen. Geben wir lieber zu, daß wir vorerst n i c h t s wissen.

Nun aber noch einiges zur **spontanen Mutationsrate** beim Menschen. Vor 4 Jahren habe ich auf dem letzten internationalen Genetikerkongreß in Bellagio darüber ein eingehendes kritisches Referat erstattet (*Nachtsheim* [1954]). In einer Tabelle hatte ich 17 Erbleiden bzw. Erbanomalien zusammengestellt, für die Mutationsratenschätzungen durchgeführt worden sind. Ich wies darauf hin, daß diese Schätzungen vorerst nicht mehr als tastende Versuche sein können, machte auf die vielen Fehlerquellen aufmerksam, die größtenteils zu einer Überschätzung der Mutationshäufigkeit führen und warnte zum Schluß davor, wahl- und kritiklos derartige Berechnungen durchzuführen und eine Spielerei mit Zahlen daraus zu machen.

Inzwischen ist die Zahl der Erbleiden, für die Schätzungen vorgenommen worden sind, auf etwa 30 gestiegen. Ich kann nicht sagen, daß meine Warnung beachtet worden ist. Die Berechnungen sind in der Tat vielfach zu einer Spielerei geworden, so wenn z. B. berechnet wird, daß in Schweden auf 1 Million Gameten 5000 Neumutationen für Schizophrenie kommen oder wenn — wie in dem Aufsatz in der „Umschau" — die bisherigen Resultate der Berechnungen addiert, durch die Zahl der Berechnungen dividiert und so eine „mittlere Mutationsrate" für den Menschen gewonnen wird. Wert und Unwert der einzelnen Berechnungen sind viel zu unterschiedlich, als daß man mit einem so gewonnenen „Mittelwert" etwas anfangen könnte.

Bei der Bewertung eines Erbmerkmales hinsichtlich seiner Brauchbarkeit für die Mutationsratenberechnung ist zunächst einmal der Erbgang von Wichtigkeit, der selbstverständlich bekannt sein muß. Brauchbar sind vorerst nur Merkmale mit autosomalem, einfach-dominantem oder mit geschlechtsgebunden-rezessivem Erbgang. Schon *Haldane*, der auf diesem Gebiete vor allem Pionierarbeit geleistet hat, wies darauf hin, daß bei der Schätzung von Mutationsraten rezessiver Merkmale zu viele Unbekannte in der Rechnung enthalten sind, um eine brauchbare Schätzung zu liefern. In Tabelle 4 sind die nach meiner Meinung brauchbaren Merkmale, für die bisher Mutationsratenberechnungen durchgeführt sind, erneut zusammengestellt, doch sei nochmals ausdrücklich betont, daß auch diese Werte keineswegs als definitiv zu betrachten sind.

Die idealsten Merkmale für die Mutationsratenberechnung sind die einfach-dominant erblichen mit 100%iger Penetranz. Ein solches Merkmal ist die von mir zur Berechnung herangezogene **Pelger-Anomalie,** deren Hauptcharakteristikum in der Hemmung der Segmentierung der Neutrophilenkerne besteht. Sowohl die zahlreichen Beobachtungen am Menschen als auch die umfangreichen vergleichend-experimentellen Untersuchungen am Kaninchen zeigen eindeutig, daß alle im Pelger-Gen heterozygoten Individuen das veränderte weiße Blutbild aufweisen, das Merkmal wird stets manifest [2]). Der einzige Nachteil gegenüber vielen anderen Erbmerkmalen ist der, daß der Träger der Pelger-Anomalie erst durch die Blutuntersuchung als solcher zu erkennen ist. Doch dies hat andererseits auch wieder den Vorteil, daß bei der Untersuchung einer Population eine Selektion unschwer vermieden werden kann.

Als *Pätau* und ich 1946 erstmalig eine Schätzung der Mutationsrate der Pelger-Anomalie durchführten, standen uns dazu nur 10 Pelger-Sippen zur Verfügung. Es kam uns, wie wir ausdrücklich sagten, lediglich auf die Darlegung der M e t h o d e , nicht so sehr auf das E r g e b n i s an, das bei der Kleinheit des verfügbaren Materials höchst ungenau sein mußte.

Nachdem ich zur Feststellung der Frequenz der Pelger-Anomalie in den Nachkriegsjahren die erste populationsgenetische Untersuchung an 22 648 nicht miteinander verwandten gesunden Individuen aller sozialen Schichten und Altersstufen sowie beider Geschlechter der Berliner Bevölkerung durchgeführt und 18 Probanden = 0,8‰ Pelger nachgewiesen hatte und mittlerweile die Zahl der Pelger-Sippen auf etwa 70 gestiegen war, führte ich 1953 eine neue Mutationsratenschätzung durch, zu der 56 Sippen Verwendung finden konnten; Ergebnis: 27 mutierte Pelger-Gene auf 1 Million Gameten. Auch dieses Material halte ich für eine definitive Berechnung keineswegs für ausreichend. Ich hatte seinerzeit die Absicht, im Anschluß an die erste Population eine noch weit größere zu untersuchen, nämlich sämtliche Berliner Schulkinder, d. h. 200 000 bis 300 000 Individuen. Nach der von mir bisher für Berlin gefundenen Frequenz des Pelger-Gens wären unter ihnen etwa 250 Pelger zu erwarten. Auch das ist noch keine imponierende Zahl für die Mutationsratenberechnung, zumal wenn man bedenkt, daß für die Berechnung nur solche Probanden in Frage kommen, deren beide Eltern noch leben und untersucht werden können. Aber die Durchführung des geplanten Forschungsvorhabens erwies sich ohnedies im viergeteilten Berlin als unmöglich.

Die Zahl der bis heute insgesamt erfaßten Pelger-Sippen beläuft sich auf nahezu 100, von denen fast ein Drittel auf Berlin entfällt. Hieraus aber den Schluß ziehen zu wollen, Berlin sei die an Pelgern reichste Gegend, wie es kürzlich der irische Humangenetiker *A. G. Stevenson* (1956, vgl. Lit. 3) getan hat, ist völlig verfehlt. *Stevenson* sagt: „Die Pelgersche Leukozytenkernanomalie scheint sogar auf dem europäischen Kontinent eine nicht sehr verbreitete Erbeigenschaft zu sein, obgleich sie dort sehr viel häufiger ist als in Nordamerika oder im Vereinigten Königreich." Worauf stützt sich diese Aussage?

---

[2]) In der Literatur gibt es eine Beschreibung einer Pelger-Sippe (P l u m 1954), nach der bei der Vererbung eine Generation übersprungen sein sollte (Großvater und Enkel Pelger, dessen Mutter angeblich normales Blutbild). Unsere Nachuntersuchung des Falles ergab, daß ein Irrtum (Verwechslung des Blutausstriches) vorlag.

Tab. 4: **Mutationsratenschätzungen menschlicher Gene**

Lfd. Nr.	Krankheitsbezeichnung	Herkunftsland des Untersuchungsgutes	mutierte Gene pro Million Gameten	Autoren
		Autosomal dominanter Erbgang		
1	Epiloia (tuberöse Sklerose)	England	4—8	Günther u. Penrose 1935, Penrose 1936
2a	Chondrodystrophie	Dänemark	42	Mørch 1941, Popham 1953
2b	"	Schweden	70	Böök 1952
2c	"	Dänemark	10	Slatis 1955
3a	Pelger-Anomalie	Deutschland u. a.	(100)	Pätau u. Nachtsheim 1946
3b	"	"	27	Nachtsheim 1953
4	Aniridie	Dänemark	12	Møllenbach 1947
5a	Retinoblastom	England	14	Philip u. Sorsby
5b	"	Michigan (USA)	23	Neel u. Falls 1951
5c	"	Berlin-Brandenburg	(4—5)	Vogel 1954
5d	"	Süddeutschland	6—7	Vogel 1957
6	Progr. Muskeldystrophie (Schultergürtelform)	"	5	Becker u. Lenz 1955/56
7	Neurofibromatose	Michigan (USA)	100	Crowe, Neel u. Schull 1956
		Geschlechtsgebunden-rezessiver Erbgang		
8a	Hämophilie	England	20	Haldane 1935/48
8b	"	Dänemark	32	Andreassen 1943
8c	"	Schweiz	22	Vogel 1955
8d	"	Schweiz + Dänemark	27	Vogel 1955
9a	Progr. Muskeldystrophie (Beckengürtelform)	Utah (USA)	100	Stephens u. Tyler 1951
9b	"	Nordirland	40—60	Stevenson 1953
9c	"	Deutschland	48	Becker u. Lenz 1955/56
9d	"	England	43	Walton 1955

Davidson, Lawler und Ackerley (1954) geben an, daß innerhalb von 4 Jahren im King's College Hospital in London schätzungsweise 36 000 Blutausstriche gemacht worden seien, unter denen nur 6 nicht verwandte Pelger-Fälle gefunden wurden. Das bedeutet nach ihrer Meinung für London eine Häufigkeit der Pelger-Anomalie von nur 1 : 6000. Aber dieses Resultat kann nicht als zuverlässig gelten, es handelt sich nicht um eine gezielte Untersuchung. Ich habe meine Untersuchung an den 22 648 Berlinern zusammen mit zwei gut geschulten und unbedingt zuverlässigen technischen Assistentinnen durchgeführt und bin sicher, daß wir weder einen Pelger-Fall übersehen noch einen Fall von Linksverschiebung fälschlich als Pelger angesprochen haben. Wenn aber in einem großen Krankenhaus von zahlreichen Personen, von denen wahrscheinlich viele die Pelger-Anomalie noch nie gesehen haben, aus allen möglichen Gründen, aber nicht, um alle Pelger zu erfassen, 36 000 Blutausstriche untersucht werden, so kann dies nicht als ein brauchbares Material zur Feststellung der Pelger-Frequenz in London gelten.

Noch weniger trifft die Angabe von *Stevenson* für Nordamerika zu. Es gibt eine Veröffentlichung über eine Pelger-Sippe in den USA. Erst 1955 wurde diese erste Sippe von *Klein, Hussar und Bornstein* beschrieben. Eine zweite Sippe ist mir aus brieflichen Mitteilungen bekannt. Daraus aber zu schließen, in den USA sei die Pelger-Anomalie seltener als in Mitteleuropa, ist unzulässig. Es fehlt einfach an Beobachtungen und systematischen Untersuchungen.

Natürlich ist es durchaus möglich, daß Unterschiede in der Frequenz des Pelger-Gens in verschiedenen Ländern und bei verschiedenen Rassen existieren, und es wäre für das Verständnis des Mutations- und des Selektionsdruckes des Gens von Wichtigkeit, dies zu wissen. Aber ich wiederhole, es fehlt uns bisher jegliche Einsicht.

Der gleiche Mangel besteht mehr oder weniger bei fast allen Erbleiden. Nur noch ein Beispiel. Die Verbreitung des **Sichelzellengens** ist bisher vorwiegend bei der negriden Rasse studiert worden. Man nahm zunächst an, die Mutation sei auf diese Rasse beschränkt. In den letzten Jahren hat man das Gen indessen in steigendem Maße auch bei anderen Rassen gefunden. Statt nun aber auch für diese Rassen die mutative Entstehung des Gens wenigstens als wahrscheinlich zu betrachten, sieht man darin in der Regel den Hinweis auf vorausgegangene Negereinkreuzung. Was wir wissen, ist lediglich, daß das Sichelzellengen im Lebensraum der negriden Rasse größere Erhaltungsmöglichkeiten hat (Selektionsvorteil der Heterozygoten gegenüber dem Befall mit Malaria!). Ob aber die Mutationsrate des Gens in anderen Rassen eine andere ist als bei den Negern, wissen wir nicht.

Eine der bestfundierten Mutationsratenberechnungen ist nach meiner Meinung die meines Mitarbeiters *Vogel* (1957) für das **Retinoblastom,** jenen hochgradig malignen Augentumor, der bei Kleinkindern ein- oder beiderseitig auftritt und zum Tode führt, wenn nicht rechtzeitig Enukleation des Auges oder beider Augen erfolgt oder strahlentherapeutisch eingegriffen wird. Vor *Vogels* Untersuchungen waren bereits in England und den USA Mutationsratenschätzungen für das Retinoblastom vorgenommen worden (vgl. Tab. 4), die zu sehr hohen Werten (14 bzw. 23 mutierte Gene pro Million Gameten) geführt hatten. Man kam zu diesen sehr hohen Werten dadurch, daß man alle sporadischen Fälle von Retinoblastom — und deren Zahl ist sehr groß, verglichen mit der Zahl der familiär auftretenden — als Neumutationen betrachtete. Nun konnte es aber *Vogel* durch sehr gut erdachte und zuverlässige Methoden wahrscheinlich machen, daß weitaus die meisten sporadischen Fälle nichterbliche Phänokopien (somatische Mutationen?) sind. Nach seinen neuesten Untersuchungen am gesamten Krankengut der Universitäts-Augenkliniken in Heidelberg, Tübingen und Erlangen seit deren Gründung sind nur 17—18% aller einseitigen und 50—100% der doppelseitigen sporadischen Fälle Neumutationen. Damit war eine sehr große Fehlerquelle, die Phänokopie, bei der Berechnung der Mutabilität des Retinoblastomgens ausgeschaltet. *Vogel* rechnet jetzt mit 6—7 mutierten Genen pro Million Gameten, und wie Tabelle 4 lehrt, ist dies die niedrigste Mutationsrate aller bisherigen Berechnungen.

Wenn — vielleicht mit Hilfe der Weltgesundheitsorganisation — nach der gleichen Methode das Krankengut der Augenkliniken anderer Kulturländer untersucht würde, dürfte es möglich sein, erstmalig für ein Erbleiden, das Retinoblastom, Unterlagen zu gewinnen, die nicht nur die Frequenz des Gens in verschiedenen Teilen der Welt, sondern auch etwaige Abweichungen in der Mutationsrate zu ermitteln gestatten.

Was soll nun geschehen?

Ich hoffe gezeigt zu haben, daß unser Wissen über strahlengenetische Wirkungen bei Säugetier und Mensch noch sehr lückenhaft ist, daß aber andererseits an der dem Erbgut drohenden großen Gefahr nicht gezweifelt werden kann. Die Wissenslücken zu schließen, ist mühsam, kostspielig und zeitraubend. Mit Maßnahmen gegen die Gefahr dürfen wir indessen nicht warten.

Die amerikanischen Genetiker empfehlen in der Denkschrift der National Academy of Sciences, Washington 1956, für die Allgemeinheit der USA eine Gonadendosis, die von der Zeugung ab und während der gesamten Fortpflanzungsperiode nicht mehr als 10 r künstlicher Strahlung beträgt. Von dieser Dosis wird in den USA zur Zeit bereits ein Drittel für medizinische Anwendungen in Anspruch genommen.

„Halte die Dosis so niedrig wie möglich", mahnen die amerikanischen Genetiker. „Im Hinblick auf die Tatsache, daß die gesamte angespeicherte Dosis genetisch bedeutsam ist, sollen von staatlicher Seite Personalbogen angelegt werden, die sämtliche Strahlenbelastungen durch Röntgen- und γ- und alle anderen Strahlen enthalten. Das bedeutet für die Allgemeinheit nur eine kleine Belastung, stellt jedoch eine wirksame Schutzmaßnahme dar."

Der Strahlenpaß sollte auch bei uns zu einer staatlichen Einrichtung werden.

Im übrigen wiederhole ich zwei Forderungen, die ich schon mehrfach gestellt habe (1952/55/56):

1. Bestandsaufnahme der Erbleiden und Anlage eines erbhygienischen Registers auf Bundesebene;
2. Freigabe der freiwilligen Sterilisierung aus eugenischer Indikation.

Alle diese Maßnahmen dienen nicht uns Heutigen, sondern unseren Nachfahren. Sie sind notwendig, wenn wir den Gentod der Kulturmenschheit vermeiden wollen.

Schrifttum: 1. The biological effects of atomic radiation. Summary reports from a study by the National Academy of Sciences. Washington 1956. — Deutsche Ausgabe: Die biologischen Wirkungen ionisierender Strahlen. Eine Studie der National Academy of Sciences Washington 1956. Schriftenreihe des Bundesministers für Atomfragen. Strahlenschutz (1957), H. 2. — 2. The hazards to man of nuclear and allied radiations. British Medical Council. Presented by the Lord President of the Council to Parliament by Command of Her Majesty. London, June 1956. — Deutsche Ausgabe: Die Strahlengefährdung des Menschen. Bericht des Medizinischen Forschungsrates in Großbritannien. Deutsche Übersetzung herausgegeben von: Deutsches Rotes Kreuz, Generalsekretariat u. Interparlamentarische Arbeitsgemeinschaft. — 3. Strahlenwirkung auf menschliche Erbanlagen. Die Kopenhagener Tagung der Internationalen Studiengruppe der Weltgesundheitsorganisation (7.—11. August 1956). Schriftenreihe des Bundesministers für Atomfragen. Strahlenschutz (1957), H. 3. — 4. Einzelarbeiten: Alexander, M. L.: Mutation rates at specific autosomal loci in the mature and immature germ cells of Drosophila melanogaster. Genetics, 39 (1954), S. 409. — Brenneke, Hildegard: Strahlenschädigung von Mäuse- und Rattensperma, beobachtet an der Frühentwicklung der Eier. Strahlentherapie, 60 (1937), S. 214. — Carter, T. C., Lyon, Mary F. a. Phillips, Rita J. S.: Induction of sterility in male mice by chronic gamma irradiation. Brit. J. Radiol., 27 (1954), S. 418. — Carter, T. C., Lyon, Mary F. a. Phillips, Rita J. S.: Induction of mutations in mice by chronic gamma irradiation: Interim report. Brit. J. Radiol., 29 (1956), S. 106. — Davidson, W. M., Lawler, Sylvia D. a. Ackerley, A. G.: The Pelger-Huët anomaly: Investigation of family 'A'. Ann. Human Genet., 19 (1954), S. 1. — Hertwig, Paula: Die genetischen Grundlagen der Röntgenmutationen. Strahlenther., 45 (1932), S. 657. — Hertwig, Paula: Wie muß man züchten, um bei Säugetieren die natürliche oder experimentelle Mutationsrate festzustellen? Arch. Rassen- u. Gesellsch.biol., 27 (1932), S. 1. — Hertwig, Paula: Die künstliche Erzeugung von Mutationen und ihre theoretischen und praktischen Auswirkungen. Zschr. indukt. Abstamm.- u. Vererb.lehre, 61 (1932), S. 1. — Hertwig, Paula: Unterschiede in der Entwicklungsfähigkeit von F_1-Mäusen nach Röntgenbestrahlung von Spermatogonien, fertigen und unfertigen Spermatozoen. Biol. Zbl., 58 (1938), S. 273. — Hertwig, Paula: Die Regeneration des Samenepithels der Maus nach Röntgenbestrahlung, unter besonderer Berücksichtigung der Spermatogonien. Arch. exper. Zellforsch., 22 (1938), S. 67. — Hertwig, Paula: Zwei subletale rezessive Mutationen in der Nachkommenschaft von röntgenbestrahlten Mäusen. Erbarzt, 6 (1939), S. 41. — Hertwig, Paula u. Brenneke, Hildegard: Die Ursachen der herabgesetzten Wurfgröße bei Mäusen nach Röntgenbestrahlung des Spermas. Zschr. indukt. Abstamm.- u. Vererb.lehre, 72 (1937), S. 483. — Klein, A., Hussar, A. a. Bornstein, S.: Pelger-Huët anomaly of the leucocytes. New England J. Med., 253 (1955), S. 1057. — Marquardt, H.: Die Wirkung ionisierender Strahlen auf die Erbkonstitution. 1. Die Ergebnisse der Strahlengenetik. Umschau (1957), S. 105. — Nachtsheim, H.: The Pelger-anomaly in man and rabbit. A Mendelian character of the nuclei of the leucocytes. J. Hered., 41 (1950), S. 131. — Nachtsheim, H.: Vergleichende Erbpathologie der Blutkrankheiten — am Beispiel der Pelger-Anomalie betrachtet. Arch. Julius-Klaus-Stiftg., 25 (1950), S. 566. — Nachtsheim, H.: Für und wider die Sterilisierung aus eugenischer Indikation. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1952). — Nachtsheim, H.: Die Mutationsrate menschlicher Gene. Naturwiss., 41 (1954), S. 385. — Nachtsheim, H.: Häufigkeit und Verbreitung krankhafter Gene in menschlichen Populationen. Die Wirkung der Mutationsrate sowie mutagener Faktoren, des Selektionsdruckes und der Kontraselektion. Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 157. — Nachtsheim, H.: Die Genetik in Deutschland. Eine wissenschaftsgeschichtliche Betrachtung. In: Aus der deutschen Forschung der letzten Dezennien. Festschrift Telschow, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1956), S. 199. — Nachtsheim, H.: Sterilisation aus eugenischer Indikation. Rhein. Ärztebl. (1956), H. 10. — Pätau, K. u. Nachtsheim, H.: Mutations- und Selektionsdruck beim Pelger-Gen des Menschen. Zschr. Naturforsch., 1 (1946), S. 345. — Plum, C. M.: L'anomalie de Pelger-Huët du noyau des leucocytes. Sang, 25 (1954), S. 654. — Schaefer, Hildegard: Die Fertilität von Mäusemännchen nach Bestrahlung mit 200 r. Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., 46 (1939), S. 121. — Russell, W. L.: X-ray-induced mutations in mice. Cold Spring Harbor Symp., 17 (Genes and mutations) (1951), S. 327. — Russell, W. L.: Genetic effects of radiation in mammals. Radiation Biol., 1 (1954), S. 825. — Russell, W. L.: Radiation in mice — The genetic effects and their implications for man. Proc. Int. Conf. Peaceful Uses of Atomic Energy, 11 (1956), S. 382. — Vogel, Fr.: Über Genetik und Mutationsrate des Retinoblastoms (Glioma retinae). Nebst einigen allgemeinen Bemerkungen über die Methoden zur Mutationsratenschätzung beim Menschen. Zschr. menschl. Vererb.-Konstit.lehre, 32 (1954), S. 308. — Vogel, Fr.: Neue Untersuchungen zur Genetik des Retinoblastoms (Glioma retinae). Zschr. menschl. Vererb.Konstit.lehre, 34 (1957), S. 205.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. phil. Dr. med. h. c. H. Nachtsheim, Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie, Berlin-Dahlem, Ehrenbergstraße 26/28.

DK 612.014.482

Aus der Asthma- und Allergiezentrale der Ges. f. Allergie- und Asthmaforschung Coswig-Dresden
(Leiter: Dr. med. *D. G. R. Findeisen*)

Häufig rezidivierende Erkrankungen der oberen Luftwege im Kindesalter („Erkältungen") — Prodromalerscheinungen des Bronchialasthmas*)

von D. G. R. FINDEISEN

Zusammenfassung: Es wird über Untersuchungen bei 84 Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren mit häufig rezidivierenden Erkrankungen der oberen Luftwege („Erkältungen") berichtet. In 60 Fällen (71,4%) konnten ätiopathogenetisch allergische bzw. infektionsallergische Vorgänge dafür verantwortlich oder wahrscheinlich gemacht werden. Nach Berücksichtigung auch von Kontrollerhebungen bei erwachsenen Asthmatikern und Dyspnoekranken nichtallergischer Genese (Anamnesen) wird gefolgert, daß die genannten Erscheinungen im Kindesalter als Prodromalerscheinungen des Bronchialasthmas anzusehen sind und ihre sorgfältige anamnestische und klinische Analyse wesentlich zur Asthmaprophylaxe beizutragen vermag.

Summary: Report is given on investigations carried out in 84 children at varying ages of from 2 to 10 years. The children were suffering from frequently relapsing illnesses of the upper air-passages (colds). In 60 cases (71.4%), allergic or infectious-allergic processes could be detected, or were suspected as being responsible for the origin of the colds. Control-investigations in adult patients suffering from bronchial asthma and dyspnoea of non-allergic genesis (case histories), revealed that the above-mentioned illnesses occuring in childhood can be considered as prodromal manifestations of bronchial asthma. Careful clinical and anamnestic clarification of these illnesses represent an essential contribution to the prophylaxis of asthma.

Résumé: Rapport des recherches effectuées sur 84 enfants âgés de 2 à 10 ans, atteints d'affections fréquemment récidivantes des voies respiratoires supérieures («rhumes»). Dans 60 cas (71,4%), la cause en a pu être attribuée, ou considérée comme vraisemblable, à des processus étiopathogéniques allergiques ou infectio-allergiques. Après avoir également tenu compte d'examens de contrôle chez des asthmatiques et des dispnéiques adultes de génèse non allergique (antécédents), l'auteur conclut qu'il convient de considérer les phénomènes susindiqués dans l'enfance comme phénomènes prodromaux de l'asthme bronchique et que leur analyse clinique et basée sur les antécédents est en mesure de contribuer sensiblement à la prévention de l'asthme.

*) Nach einem auf der Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde am 19. Mai 1957 in Rostock gehaltenen Vortrag.

Es besteht heute kein Zweifel, daß ein Großteil der Sensibilisierungen bereits im Kindesalter, eingeschlossen die Säuglings- und Fötalzeit (*Kundratitz,* 1957), erfolgt. Daß fernerhin ein Pädiater, *C. v. Pirquet* (1906), den Allergiebegriff schuf und zu den Begründern der Allergielehre zählt, stellt für die Kinderheilkunde eine weitere Verpflichtung dar.

Die folgende Mitteilung soll als Beitrag zur wirksamsten Bekämpfungsmethode des Bronchialasthmas als einer der am weitesten verbreiteten allergischen Krankheiten dienen. Diese besteht noch immer in der **Prophylaxe** des Leidens. Dabei wird von eigenen Eindrücken bei anamnestischen Erhebungen von jetzt fast 4000 kindlichen und erwachsenen Asthmatikern ausgegangen. Anregend wirkten ferner die Mitteilungen von *Bowen und Bayelet* 1934), *Clein* (1945), *Cohen* (1937), *Glaser* (1956) und *Peshkin* (1952), denen zufolge häufig rezidivierende Erkrankungen der oberen Luftwege im Kindesalter oft als Vorstadium eines Asthma bronchiale anzusehen seien, fernerhin die in der Literatur oft bestätigte Tatsache, daß Rhinitis häufig mit Asthma vergesellschaftet ist — so z. B. in 38% der Asthmafälle von *Urbach und Gottlieb* (1946), ausschließlich Pollenasthma — und die von manchen Autoren diskutierte Möglichkeit, durch sofortige und adäquate Behandlung der Rhinitis den Übergang der annehmbar noch univalenten Allergie in eine plurivalente Allergie zu verhüten *(Urbach und Gottlieb).* In eigenen früheren Untersuchungen (1954) wurde bereits auf die Bedeutung chronisch-latenter Nebenhöhlenentzündungen für die Asthmagenese beim Kinde hingewiesen. — Es wurde somit den Klagen der Eltern über dauernde oder häufige „Erkältungen" ihrer Kinder, die sich bisher offenbar therapierefraktär verhielten, weiterhin besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Methodik: Bei der Anamnese wurde durch persönliche Befragung und ergänzende Erhebungen mittels Allergiefragebogen nach allergischen Krankheiten in der Familie geforscht. Bei der Eigenanamnese des Kindes interessierten besonders: a) früher oder auch gegenwärtig noch begleitend oder alternierend auftretende Krankheitserscheinungen sicher oder wahrscheinlich allergischer Genese wie Heuschnupfen, Urtikaria, Pruritus, Ekzem, Pylorospasmus, anfallweise auftretende Durchfälle, Migräne usf., b) von der Jahreszeit abhängige, c) im Tagesablauf regelmäßig wiederkehrende Schnupfen- und Hustenbeschwerden.

Klinisch wurde im Hinblick auf die Differentialdiagnose Allergie — Infektionsallergie — Virusinfekt, soweit es ausschließlich ambulante Untersuchungsmöglichkeiten gestatteten, besonders die Beschaffenheit und Farbe der Nasenmuscheln und des Nasensekrets geprüft, bei Rachen- und Gaumenmandeln auch auf etwa bereits erfolgte, ggf. wiederholte Ektomie sowie auf Polyposis und sonstige anatomische Veränderungen der oberen Luftwege (Septumdeviationen usf.) geachtet. Bei der physikalischen Lungenuntersuchung wurde auf leicht keuchende Atmung, röntgenologisch auf verstärkte Bronchialzeichnung, bei der Nebenhöhlenröntgenoskopie, die routinemäßig an die Thoraxröntgenoskopie angeschlossen wurde, auf die Zeichen beiderseitiger Hyperplasie oder einseitige Verschattung besonderes Interesse verwandt. Daneben wurden routinemäßig Temperaturmessungen veranlaßt und Differentialblutbilder, Blutsenkungen und wiederholte Stuhlkontrollen auf Askaridiasis, bei Verdacht auf Tonsillenherde die Antistreptolysinreaktion durchgeführt. Allergieverdächtige Kinder wurden einer sorgfältigen Allergenanalyse unterzogen.

In diesem Zusammenhang muß bemerkt werden, daß die Ergebnisse von Hauttestungen selbstverständlich nur nach Berücksichtigung der anamnestischen, klinischen und anderen Laborbefunde sowie im Einklang mit Karenz- und Expositionsversuchen gewertet wurden. Hauttestergebnissen allein wird somit kein beweisender, sondern ein **hin**weisender Wert zuerkannt, analog etwa zur Nasensekret- und Sputumeosinophilie, die allein wir auch nicht mehr als sicheres morphologisches Allergiemerkmal ansehen, nachdem sie auch bei normergischen Entzündungen angetroffen wird (*Letterer,* 1953, 1957). Bei Anerkennung dieser Einschränkung erweisen sie sich aber oft als überaus wertvolles diagnostisches Hilfsmittel. Hinsichtlich ihrer Methodik wurde weitgehend vom Skarifikations-Testverfahren, seit einigen Monaten besonders von dem in Deutschland noch nahezu unbekannten, diesem sehr ähnlichen Ritztest (d. h. vom „Pricktest" des angloamerikanischen Schrifttums) Gebrauch gemacht *(Rost-Findeisen-Niemann, Anderssen).* Zum Nachweis bestimmter Allergene (z. B. Milch, Eiklar und Eigelb, Pollen, Hausstaub, Schimmelpilze) wird der Intrakutanmethode der Vorzug gegeben. Nach fast zehnjährigen Erfahrungen mit Hauttestungen glaube ich, auf diese Weise einigermaßen zuverlässige Ergebnisse erzielen und weitgehend falsche negative und besonders auch falsche positive Resultate vermeiden zu können. Keineswegs sollte der Skarifikations- bzw. der Ritztest generell durch die Intrakutanmethode ersetzt werden! Auch nach eigenen Erfahrungen scheint der Skarifikations- bzw. Ritztest zumindest der kindlichen Haut mehr adaequat zu sein als der empfindlichere und somit mehr zu falschen positiven Reaktionen neigende Intrakutantest (*Glaser* 1956), der außerdem in wesentlich höherem Grade mit der Gefahr anaphylaktischer Allgemeinreaktionen belastet ist (*Harris und Shure,* 1950, *Herxheimer, McInroy, Sutton, Utidjian,* 1954, *Kämmerer,* 1956, u. v. a.). Der von mir jetzt viel geübte Ritztest hat gegenüber dem Skarifikationsverfahren den Vorteil, daß sich die verwandten Antigenmengen exakter dosieren lassen, was *K. Hansen* (1957) hinsichtlich der Skarifikationsmethode mit Recht bemängelt, andererseits stellt er für den Probanden eine ungleich geringere Belastung dar als Skarifikations- und Intrakutanteste, was gerade in der Kinderpraxis von erheblicher praktischer Bedeutung ist. Neben Deutung, Interpretation und Methodik erfordert auch der Zeitpunkt der Hautproben Berücksichtigung der jeweiligen anamnestischen, klinischen, pathophysiologischen und immunbiologischen Verhältnisse (Näh. bei *Werner,* 1957). — Als Testantigene wurden Extrakte der *SSW Dresden, der Serumwerke Marburg, der Fa. Bencard, London*[1]) sowie solche eigener Herstellung verwandt.

Nach Absonderung von Kindern, bei denen anamnestisch sowie klinisch bereits Zustände im Sinne eines echten Bronchialasthmas vorwiegend infektionsallergischer, vorwiegend konstitutionsallergischer oder vorwiegend psychoallergischer Genese nach der Einteilung von *Findeisen* (1955) und *Hittmair* (1955) aufgetreten waren, können jetzt aus dem Krankengut der Jahre 1954 bis 1956 84 auf die beschriebene Weise untersuchte Kinder im Alter von 2 bis 10 Jahren — 51 Jungen, 33 Mädel — mit häufig rezidivierenden Krankheitserscheinungen seitens der oberen Luftwege übersehen werden. Es sei hierbei bemerkt, daß diese Fälle in der Literatur als „perenniale Rhinitis", „Rhinitis vasomotorica", „chronische Sinusitis", „Sinobronchitis", oder als „Recurrent upper respiratory disorders of allergic origin" o. ä. geführt werden.

Ergebnisse: In der Familienanamnese der 84 Kinder fanden sich in 39 Fällen (46,4%) allergische Erscheinungen, wobei hier nur die obligaten allergischen Krankheiten gewertet wurden. In der Kinderanamnese wurden 27mal auf Säuglingsekzem sowie Exsudatives Ekzematoid *Rost* hinweisende Angaben gemacht, ferner 5mal Urtikaria, 5mal Pruritus, 4mal Pylorospasmus, 2mal anfallweise auftretende Durchfälle, 2mal Serumkrankheit, 1mal Nießanfälle in Nähe eines Kaninchenstalles und 1mal bei Berührung der Hauskatze auf näheres Befragen angegeben. Insgesamt waren anamnestisch bei 43 Kindern (51,2%) weitere Krankheitserscheinungen festzustellen, die auf allergische Genese deuteten und teilweise später auf eine solche auch zurückgeführt werden konnten.

Bemerkenswert erscheint auch, daß sich in 51 Fällen die Verdachtsdiagnose bereits aus der Vorgeschichte stellen ließ. Die Mütter gaben an, daß das Kind entweder regelmäßig im Herbst oder Frühjahr an Schnupfen und Husten leide, oder nach dem Zubettgehen und nach dem Aufstehen an keuchhustenähnlichen Anfällen, daß die „Erkältungen" mit Beginn der Heizperiode einsetzen, daß das Kind die Nase nicht richtig reinigen könne, daß es schnarche, sich oft räuspere oder dgl. In einer Reihe von Fällen wurde außerdem, teilweise spontan, über Grimasseschneiden oder „Schnüffeln" während dieser

[1]) Herrn Dr. F. H. Milner, techn. Direktor der Bencard Ltd., bin ich für die großzügige Überlassung von Testextrakten besonders dankbar.

Zeit geklagt, was vermutlich als eine Folge des intranasalen Juckreizes anzusehen ist (Abb. 1). Oft gestattet auch schon eine ausgesprochene adenoide Fazies die Verdachtsdiagnose auf eine allergisch bzw. infektionsallergisch bedingte Erkrankung der oberen Luftwege beim Eintritt in das Sprechzimmer.

46 Kinder waren bereits wiederholt vorbehandelt worden. Die konsultierten Ärzte einschließlich HNO-Ärzte und Pädiater sollen dabei von „harmloser Neigung zu Erkältungen", von „chronischen Entzündungen der Luftwege, die durch eine Kur in einem Heilbad behandelt werden müssen", von „exsudativer Diathese, die sich später von selbst verliert", o. ä. gesprochen haben. In 3 Fällen, die sich später als Allergie gegen Inhalationsallergene bedingt erwiesen, war mit Penicillinspülungen der Nebenhöhlen, in 2 Fällen mit Radikaloperation nach *Caldwell-Luc* behandelt worden. Nur bei 13 von den bereits vorbehandelten Kindern war der Verdacht auf allergische Genese geäußert worden, nur in 7 Fällen ärztlicherseits eine allergologische Untersuchung veranlaßt worden!

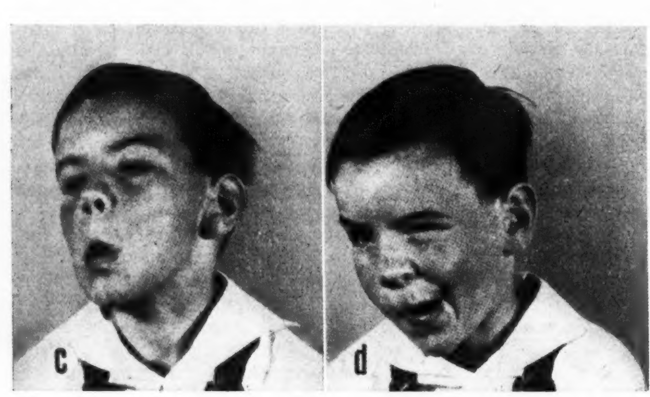


Abb. 1: Grimassenschneiden und „Schnüffeln" bei Kindern mit häufig rezidivierenden Erkrankungen der oberen Luftwege allergischer Genese (Aus J. G l a s e r , Allergy in Childhood, nach B o w e n)

K l i n i s c h gesehen kann das Resultat dieses Versuchs einer ätiologischen Analyse häufig rezidivierender Erkrankungen der oberen Luftwege im Kindesalter in 3 Gruppen zusammengefaßt werden:

Gruppe 1: Diese umfaßt 36 Fälle (42,9%) mit überwiegend als infektionsallergisch gedeuteten Prozessen. Als solche wurden 17mal eine chronisch-latente Sinusitis (10mal rechtsseitige, 3mal linksseitige, 2mal beiderseitige Sinus. maxill., 2mal Siebbeinentzündung), 10mal eine chronische Tonsillitis mit hohen Antistreptolysinreaktionen in 6 Fällen, 8mal kombiniert mit adenoiden Vegetationen (Kombination letzterer mit Sinusitis in 6 Fällen), ferner 3mal Otitis media recid. und 2mal Bronchiektasen nachgewiesen. Bei 6 Kindern, davon bei 2 wiederholt, waren operativ Polypen entfernt worden, in 4 Fällen fand sich eine chron. Sinusitis max., in 1 Fall eine ethmoidale. In 6 Fällen hatte offenbar die bakterielle Sensibilisierung eine Hyperergie gegen Hausstaub (3mal), gegen Bettfedern (2mal) und Pollen (1mal) induziert. Temperatursteigerungen leichten Grades wurden in 6 Fällen ermittelt.

Gruppe 2: Umfaßt 24 Fälle (28,5%), die vorwiegend konstitutionsallergisch bedingt waren, d. h. es wirkten sog. idiosynkrasische Allergene im Sinne von *G. A. Rost* (1950) aktuell-pathogen, und zwar in 19 Fällen Inhalationsallergene (nach dem Häufigkeitsgrad Schimmelpilze, Bettfedernstaub, Hausstaub, Pollen, Tierhaare- und Schuppen — an der Spitze von Katzen —, Wolle), in 5 Fällen Nahrungsmittelallergene (Fisch, Kuhmilch — auch in Milchschokolade —, Eiklar, Schweinefleisch, Äpfel, Kartoffeln, Weizenmehl). Bei einem 8jährigen Jungen aus einer Allergikerfamilie, der durch alternierende Verschattung der Frontal-Maxillarsinus besonders auffiel (Feststellung der Alternation bei der Kontroll-Röntgenographie nach Röntgendurchleuchtung), konnten die Rhinitis und röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen auf eine Allergie gegen weizenmehlhaltige Speisen und Inhalation von Getreidepollen (schwach positive Intrakutanreaktionen mit Roggen- und Hafer-, stark positiv mit Weizenpollen) zurückgeführt werden. Temperatursteigerungen traten in dieser Gruppe in einem Fall auf.

Gruppe 3 enthält 24 Fälle, die ätiopathogenetisch nicht befriedigend aufgeklärt werden konnten. Für allergische bzw. infektionsallergische Genese fand sich bei diesen kein hinreichender Anhalt, dagegen muß angenommen werden, daß bei diesen V i r e n (common-cold-Virus, Adenoidal-Pharyngeal-Conjunktival-Virus?) die überwiegende Rolle spielten. In 9 Fällen dieser Gruppe waren febrile und subfebrile Temperaturen feststellbar.

Bei zwei Kontrollgruppen wurde folgendes ermittelt:

Bei der **1. Kontrollgruppe** mit 49 Erwachsenen im Alter von 18 bis 30 Jahren mit Asthma bronchiale vorwiegend infektions- oder vorwiegend konstitutionsallergischer Genese gaben 32 Kranke (65,3%) an, bereits in der Kindheit viel unter „Erkältungen" gelitten zu haben. 6 von ihnen mit inf.-allergischem Asthma bemerkten spontan, daß erstmalig nach einer „Erkältung" das Asthma aufgetreten sei.

In der **2. Kontrollgruppe,** bestehend aus 37 Erwachsenen im Alter von 46 bis 72 Jahren mit sicher nichtallergischer Dyspnoe infolge Silikose, sog. Altersemphysem, nach Pneumektomie und infolge Koronarrechtsinsuffizienz wurde demgegenüber nur von 7 Patienten (18,9%) über Beschwerden seitens der oberen Luftwege („Erkältungen") im Kindesalter berichtet.

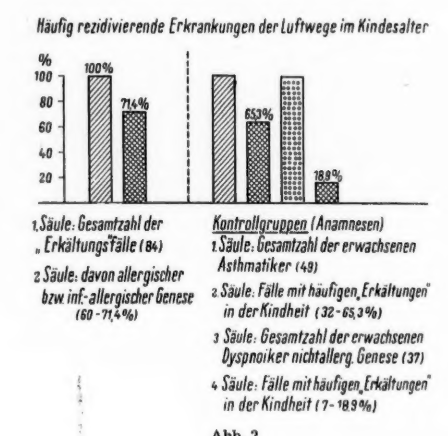


Abb. 2

D i s k u s s i o n : Bei der ätiologischen Analyse häufig rezidivierender Erkrankungen der oberen Luftwege im Kindesalter mit den Erscheinungen der „ E r k ä l t u n g " erwies sich neben den klinischen und Laboruntersuchungen die allergologische Diagnostik mit einer sorgfältig erhobenen Anamnese, Hauttestungen sowie Karenz- und Expositionsversuchen als überaus bedeutsam. Durch zusätzlich erfolgte vergleichende Erhebungen bei: a) Asthmatikern, b) Kranken mit nichtallergisch bedingter Dyspnoe, konnte bei 60 von 84 Kindern allergische bzw. infektionsallergische Genese für häufige „Erkältungen" gesichert oder wahrscheinlich gemacht werden. Nur bei 24 Kindern führten allergologische einschl. rhinologische und internistische Erhebungen zu keinem befriedigenden Ergebnis und es wird vermutet, daß bei diesen Virusinfektionen die Hauptrolle spielen, worauf auch die hier relativ häufigen Temperatursteigerungen hinzuweisen scheinen. Das Ergebnis der Untersuchungen gebietet eine A b k e h r v o n e i n e r i g n o r i e r e n d e n o d e r b a g a t e l l i s i e r e n d - a b w a r t e n d e n H a l t u n g gegenüber den genannten Affektionen zugunsten des Versuchs einer individuellen ätiologischen Analyse. Als Voraussetzung hierfür ist eine breitere umfassende allergologische Ausbildung und die Möglichkeit zur Durchführung der subtilen allergologischen Diagnostik anzusehen, so daß erneut die Forderung nach Schaffung eines Facharztes für allergische Krankheiten und von allergologischen Klinik- und Poliklinikabteilungen auch in Deutschland erhoben werden muß, zumal die allergischen Krankheiten, sonderlich das Asthma, auch bei uns bereits eine beachtliche sozialpolitische Rolle spielen *(Rost, Findeisen,* 1957, *Albrecht und Dwersteg,* 1957). Erst damit scheint heute die Gewähr für eine breit zum Tragen kommende Asthmaprophylaxe auch im Sinne eines Wortes von *K. Hansen* (1953) gegeben, daß gerade im Kindesalter sorgfältig nach dem „f r ü h e n A n t i g e n f u n k e n" gesucht werden muß, um „s p ä t e B r a n d r u i n e n" zu vermeiden.

Schrifttum: Albrecht, J. u. Dwersteg, E.: Allergie u. Asthma, 3 (1957), S. 36. — Bowen, R. u. Bayelet, R. M.: South. med. J., 27 (1934), S. 933. — Clein, N. W.: Ann. Allergy, 3 (1945), S. 1. — Cohen, M. B.: Angle orthod., 7 (1937), S. 150. — Findeisen, D. G. R.: Dtsch. Gesd.wes., 9 (1954), S. 376. — Ders.: Ther. Gegenw., 94 (1955), S. 11. — Findeisen, D. G. R. u. Sylla, A.: Allergie d. Atm.- u. Verdgs.-Syst. u. d. Haut. Leipzig (1957). — Ders.: in A. Kukowa, Abhandl. a. d. Geb. d. physik. Therap. Leipzig (1956). — Glaser, J.: Allergy in Childhood. Springfield (1956). — Hansen, K.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 769. — Ders.: Allergie. Stuttgart (1957). — Harris, C. H. u. Shure, N.: J. Allergy, 21 (1950), S. 208. — Herxheimer u. Mitarb.: Acta allergol. (Kobenh.), 7 (1954), S. 380. — Hittmair, A.: Allergie u. Asthma, 1 (1955), S. 253. — Kämmerer, H. u. Michel, H.: Allerg. Diath. u. allerg. Krankh. München (1956). — Kundratitz, K.: in K. Hansen, Allergie. Stuttgart (1957). — Letterer, E.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 759. — Ders.: in A. Sylla u. D. G. R. Findeisen, Allergie d. Atm.- u. Verdgs.-Syst. u. d. Haut. Leipzig (1957). — Peshkin, M. M.: Progr. in Allergy, 3 (1952), S. 22. — Pirquet, C.: Münch. med. Wschr., 53 (1906), S. 1457. — Rost, G. A.: Allergie und Praxis. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1950). — Ders.: in Rost, G. A., Findeisen, D. G. R. u. Niemann-Anderssen, I., in Vorber. — Urbach, E. u. Gottlieb, P. M.: Allergy. New York (1946). — Werner, M.: Allergie u. Asthma, 3 (1957), S. 24.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. D. G. R. Findeisen, Coswig-Dresden, Salzstr. 22.

DK 616.2 - 053.2 : 616.248

Aus der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Magdeburg (Direktor: Prof Dr. med. *R. Emmrich*)

Der Schmerz bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen und seine konservative Bekämpfung*)

von H. LINKE

Zusammenfassung: Nach Darlegung der Mechanismen der Schmerzentstehung bei organisch und funktionell bedingten peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, bei Embolien und nach intraarterieller Einspritzung gefäßwirksamer Pharmaka sowie von Röntgenkontrastmitteln werden die wirksamsten Maßnahmen zur konservativen Schmerzbekämpfung erörtert.

Zur Schmerzbekämpfung bei fortgeschrittenen arteriellen Angioorganopathien eignen sich besonders die Verabreichung lytischer Mischungen, intraarterielle Injektion gefäßerweiternder Pharmaka, intraarterielle Sauerstoff-Insufflationen, temporäre und operative Eingriffe am vegetativen Nervensystem, zeitliche begrenzte Applikation von Cortison und Butazolidin sowie die Anwendung von Antikoagulantien.

Beim echten Morbus *Raynaud*, einer vorwiegend funktionell bedingten Angiopathie, erzielt man eine günstige Beeinflussung der schmerzhaften Anfälle mit Kurzwellendurchflutungen der Halsganglien, mit Bindegewebsmassagen, Stellatumblockaden und dem Phenothiazinheilschlaf. Operative Grenzstrangeingriffe kommen nur bei den schwersten Formen in Betracht. Während bei *Raynaud*-Anfällen im Verlaufe einer Kälteagglutininkrankheit und einer Kryoglobulinämie Wärme das beste Prophylaktikum und Therapeutikum darstellt, lassen sich solche bei der Sklerodermie oft durch einen Zweiphasenheilschlaf mit Pantopon-Scopolamin beeinflussen.

Zur Bekämpfung des Emboliescherzes empfiehlt sich sofortige operative Beseitigung des arteriellen Verschlusses, nach Überschreitung des günstigen Zeitpunktes für eine Operation Einleitung einer Heparinbehandlung. Weitere wertvolle Maßnahmen stellen wiederholte intraarterielle Acetylcholin-Papaverin-Injektionen, lumbale Grenzstrangblockaden, paravertebrale Anästhesien sowie die Applikation lytischer Kombinationen dar.

Die bei der intraarteriellen Einspritzung gefäßwirksamer Pharmaka auftretenden Schmerzen lassen sich durch Verdünnung derselben,

Summary: The causative mechanisms which lead to pain in cases of organic and functional disorders of peripheral arterial blood circulation and in cases of embolism after intraarterial injections of vaso-active substances, are described. The author then goes on to discuss the best measures for the conservative alleviation of pain.

For alleviating pain in cases of advanced arterial angioorganopathies the following measures are considered as particularly useful: Administration of lytic mixtures, intraarterial injections of vaso-dilating substances, intraarterial oxygen-insufflations, temporary and operative interventions on the vegetative nervous system, temporarily limited administration of cortisone and phenylbutazone and of anticoagulants.

In genuine cases of Raynaud's disease, which represents a chiefly functional angiopathy, a favourable effect on the painful attacks is obtained by application of short-wave therapy on the cervical ganglia, by massage of the connective tissue, blockage of the ganglion stellatum, and by thiophenazone hibernation. Operative interventions on the gangliated cord should be reserved only for severe cases. The application of heat is the best prophylactic and therapeutic measure for attacks of Raynaud's disease during the course of a cold-agglutinin disease. Such attacks during the course of sclerodermia are often favourably influenced by a two-phase curative sleep induced by administration of pantopon and scopolamine.

For the alleviation of pain in cases of embolism, immediate operative opening of an arterial obstruction is advocated. If the suitable moment for operative intervention is missed, the institution of heparine therapy is suggested. Further valuable measures are repeated intraarterial injections of acetyle-choline and papaverine, blockage of the lumbar part of the gangliated cord, paravertebral anaesthesia, and administration of lytic mixtures.

Pain occurring during intraarterial injection of vaso-active substances can be encounter-

Résumé: L'auteur expose les mécanismes de la naissance des douleurs dans les troubles circulatoires artériels périphériques d'origine organique et fonctionnelle, dans les embolies et celles consécutives à l'injection intra-artérielle de produits vaso-actifs ainsi que d'agents de contraste radiologiques. Il discute ensuite les mesures les plus efficaces pour le traitement conservatoire des douleurs.

Comme telles, se prêtent tout particulièrement dans les angioorganopathies avancées: l'administration d'associations lytiques, l'injection intra-artérielle de produits vasodilatateurs, des insufflations intra-artérielles d'oxygène, des interventions temporaires et chirurgicales sur le système neuro-végétatif, l'application, limitée par rapport au temps, de Cortisone et de Butazolidine ainsi que l'application d'anti-coagulants.

Dans la vraie maladie de *Raynaud*, une angiopathie d'origine essentiellement fonctionnelle, on influence avantageusement les accès de douleur par le traitement des ganglions cervicaux aux ondes courtes, par des massages du tissu conjonctif, par des blocages du ganglion stellaire et par le sommeil curatif à la phénothiazine. Les interventions chirurgicales sur le tronc du nerf grand sympathique entrent seulement en ligne de compte dans les formes les plus graves. Alors que dans les accès de *Raynaud*, au cours d'une affection à cause d'agglutinines ex frigore et d'une cryoglobulinémie, la chaleur constitue le meilleur remède préventif et thérapeutique, ces accès peuvent, dans la sclérodermie, souvent être influencés par un sommeil curatif biphasé au moyen de Pantopon-scopolamine.

Pour combattre les douleurs de l'embolie, il est recommandé de procéder à la suppression chirurgicale immédiate de l'occlusion artérielle, après avoir dépassé le moment opportun d'une opération, institution de l'héparinothérapie. D'autres mesures précieuses sont: des injections intra-artérielles réitérées d'acétyl-choline-papavérine, des blocages lombaires du trone du nerf grand sympathique, des anesthésies paraverté-

*) Aus dem Preisausschreiben der Münch. med. Wschr.: 6. Preis.

am besten mit 1%igem Procain, und durch langsame Injektion mildern, während die schmerzhaften Arteriographien grundsätzlich nur nach Applikation eines Kurznarkotikums oder einer lytischen Mischung vorgenommen werden sollten.

ed by dilution of the substances with 1% solution of procaine, and by a slow injection. Painful arteriographies should be carried out only after application of a short narcotic, or after administration of a lytic mixture.

brales ainsi que l'application d'associations lytiques.
Les douleurs se manifestant lors de l'injection intra-artérielle de produits vaso-actifs peuvent être atténuées en diluant ces derniers par une solution de procaïne à 1% ainsi que par une injection lente, tandis qu'il ne faudrait, par principe, procéder aux artériographies douloureuses qu'après l'application d'un anesthésique de courte durée ou d'une association lytique.

Schmerzen sind es, die nach *Ratschow* in nicht weniger als 90% der Fälle Kranke mit peripheren Durchblutungsstörungen zum Arzt führen. Schmerzen stellen aber auch für den Arzt ein bedeutsames Leitsymptom, oft genug den ersten wertvollen diagnostischen Hinweis für das Vorliegen einer peripheren Gefäßerkrankung dar und beeinflussen sein therapeutisches Handeln.

Was die **Mechanismen der Schmerzentstehung** bei den peripheren Durchblutungsstörungen anbetrifft, so nehmen die schmerzverursachenden Impulse im allgemeinen von den erkrankten Gefäßen selbst oder aber von dem minderdurchbluteten, seltener auch entzündlich veränderten Gewebe ihren Ausgang.

Die Schmerzbahnen, auf denen die vaskulär bzw. im minderdurchbluteten Gewebe ausgelösten Schmerzimpulse hirnwärts geleitet werden, scheinen einmal über die afferenten sympathischen Fasern der Extremitätenarterien zu führen, die zumindest zu einem Teil der ganzen Länge der Arterien bis zum Stamm der A. subclavia bzw. der A. iliaca communis folgen, von hier unmittelbar zum Grenzstrang ziehen und über die Rr. communicantes und die dorsalen bzw. ventralen Wurzeln ins Rückenmark eintreten. Zum anderen verlaufen die Schmerzfasern in den gemischten Nerven, und zwar in den Nervenstämmen des Plexus brachialis bzw. des Plexus lumbosacralis, und erreichen z. T. in den spinalen Wurzeln derselben direkt das Rückenmark, z. T. auch erst im Umwege über den Grenzstrang. Inwieweit die Leitung schmerzhafter Impulse Aufgabe des sympathischen Systems ist, soll später noch kurz erörtert werden.

Im Reflexzentrum Rückenmark wird bereits ein Teil der Schmerzimpulse automatisch unbewußt beantwortet, indem sie über die efferenten Vorder- oder Seitenhornzellen gelangen, um von dort aus motorische oder sympathische Reflexe in Form von Muskelkontraktionen (Défense musculaire) und von Vasokonstriktion mit weiterer Verringerung der peripheren Durchblutung in Gang zu bringen. Auch die bei Patienten mit schweren organischen arteriellen Durchblutungsstörungen häufig zu beobachtende verkrampfte Körperhaltung dürfte reflektorisch ausgelöst sein, während die mimische Verkrampfung und die den empfundenen Schmerz begleitenden lautlichen und motorischen Äußerungen thalamisch bedingte, affektbeladene Nebenerscheinungen bei der autonomen nozifensorischen Reflextätigkeit darstellen.

Die meisten zentralwärts ziehenden Schmerzimpulse gelangen im Vorderseitenstrang der gegenüberliegenden Seite durch Medulla, Pons, Pedunculi cerebri zum Thalamus (Nucl. ventr. post.) und von hier aus zur Kortex. Im Thalamus und in der Kortex entsteht der Schmerz und wird dort verarbeitet. Im Thalamus erfolgt die einfache Schmerzwahrnehmung, erhalten die Schmerzimpulse Anschluß an den vegetativen Tonus und erfolgt die Affektresonanz des Schmerzes. Vom Thalamus aus wird der Schmerz zur hinteren Zentralwindung und zum Parietalhirn geleitet, daselbst analysiert, verarbeitet und im Rahmen des Körpergeschehens lokalisiert. Insbesondere bei heftigen Schmerzreizen werden vom Thalamus aus auch Impulse zum Stirnhirn gesendet, wo sich das Schmerzerlebnis vollzieht und der Schmerz den Charakter des „Leidens" annimmt.

A. Pathogenese und Therapie des Schmerzes bei chronischen obliterierenden arteriellen Gefäßkrankheiten

Hier erscheint es zunächst zweckmäßig, zwischen Schmerzzuständen infolge Zirkulationsstörungen auf organischer und auf funktioneller Grundlage zu unterscheiden. Eine scharfe Grenzziehung zwischen beiden Formen ist allerdings nicht möglich, da auf der einen Seite primär funktionelle Zirkulationsstörungen zu morphologischen Gefäßveränderungen führen, auf der anderen Seite organische Gefäßprozesse mit funktionell-nervalen Phänomenen gekoppelt sind.

Die häufigsten organischen Gefäßkrankheiten stellen die Endoangiitis obliterans, die Arteriosklerosis obliterans und die Angiopathia diabetica dar. Eine Unterscheidung dieser verschiedenen obliterierenden Gefäßkrankheiten ist klinisch oft sehr schwierig, zumal auch pathogenetisch Beziehungen zwischen ihnen bestehen.

Morphologisches Substrat der Gefäßeinengung bzw. des Gefäßverschlusses stellen u. a. Fibrineinlagerungen, entzündlich-degenerative Verfettungen und Proliferationen der Intima mit konsekutiver Ernährungsstörung der Gefäßwand sowie Thrombosierungen infolge der Intimaschädigung und einer Gerinnungsstörung dar. Ohne die Pathogenese der verschiedenen obliterierenden Gefäßkrankheiten weiter verfolgen zu wollen, läßt sich allgemein feststellen, daß es bei allen Angioorganopathien an verschiedenen Stellen des arteriellen Systems zu schweren Strukturveränderungen der Gefäßwand mit sekundären Gefäßverschlüssen kommt, die von der Aorta abdominalis abwärts jeden Gefäßabschnitt betreffen können.

Bei allen Formen peripherer arterieller Durchblutungsstörungen auf organischer Grundlage tritt der Schmerz zunächst anfallsweise und zeitlich befristet als „Claudicatio intermittens" bei körperlichen Belastungen (z. B. schnellem Gehen) auf und schwindet in der Ruhe (z. B. beim Stehenbleiben) wieder. Bei diesem die Patienten zum Stehenbleiben zwingenden Schmerz handelt es sich um einen ausgesprochenen Anoxieschmerz: Der Querschnitt der organisch eingeengten Gefäße und der Kollateralen läßt bei den Patienten mit dem Symptom des intermittierenden Hinkens gerade noch soviel Blut in die Peripherie einströmen, daß der Bedarf in der Ruhe gedeckt ist, dagegen reicht er für eine Arbeitshyperämie nicht mehr aus. Aus dem Mißverhältnis zwischen geleisteter Muskelarbeit und dem behinderten Bluteinstrom in die betroffenen Gebiete resultiert der anfallsartig auftretende Schmerz, welcher zum intermittierenden Hinken zwingt. Mit Auftreten der paroxysmalen Wadenschmerzen ist aber der Gefäßprozeß bereits in ein fortgeschrittenes Stadium getreten, nachdem er sich vorher noch symptomenlos ausbreitete. Oft gibt hierzu eine auf der krankhaft veränderten Gefäßwand sich entwickelnde Thrombosierung den letzten Anlaß.

Gewisse subjektive Frühsymptome einer zunehmenden Einengung der arteriellen Strombahn, wie rasche Ermüdung der Beine beim Gehen, Auftreten von Kältegefühl und Parästhesien in denselben oder aber Mißempfindungen wie Kribbeln, Ameisenlaufen, Kälte- und Schweregefühl in den Gesäßbacken (nach *Schrader* Hinweise für eine Stenosierung der Aa. iliaca comm. oder interna) werden vom Patienten, aber auch vom Arzt oft nicht ernst genug genommen oder aber fehlgedeutet und z. B. auf statische Veränderungen bezogen. Reichen die Bluteinstromverhältnisse in die Extremität nicht mehr aus, den Mindestsauerstoffbedarf der Gewebe zu decken, so sind die Schmerzen ständig, also auch in der Ruhe vorhanden. Der Charakter dieser Ruheschmerzen wird als reißend, brennend, bohrend und stechend geschildert. Sie sind betr. Intensität Tagesschwankungen unterworfen und erreichen im allgemeinen nachts besondere Heftigkeit. Nach *Brown, Grace, Pancenko* u. a. soll die anhaltende Gewebsanoxie histologische Veränderungen an den Nervenendigungen und Nervenfasern nach sich ziehen. Infolge der strukturellen Veränderungen am Nervensystem kommt es im Bereich des Rezeptoriums und jenseits desselben im Bereich der afferenten sensiblen Leitungsbahn zur abnormen Produktion bzw. fehlerhaften Verarbeitung schmerzfähiger Impulse, die nicht zuletzt für die nächtliche Exazerbation der Schmerzen verantwortlich gemacht werden müssen. Während sich ischämische Ruheschmerzen durch hämostatische Druckerhöhung, z. B. durch Herabhängen der Beine, günstig beeinflussen lassen, sprechen diese neuralgischen Schmerzen nicht darauf an.

Mit fortschreitender Durchblutungsminderung kommt es zum lokalen Gewebstod und zur Gewebseinschmelzung in Form trockener, im allgemeinen gut demarkierter Nekrosen, ulzerativer, zur Exsudation neigender Defekte oder aber des zur raschen Progredienz neigenden feuchten Brandes, der Gangrän. Infolge der fast immer vorhandenen phlegmonösen und lymphangitischen Prozesse besitzen die jetzt in der kranken Gliedmaße empfundenen Schmerzen neben den Qualitäten des anoxämischen und neuralgischen noch jene des Entzündungsschmerzes.

Im Laufe der Zeit führen diese nächtlichen oder aber auch dauernd vorhandenen Ruheschmerzen nicht nur zum Auftreten von Nekrosen, sondern durch ständige Reizung spinaler und subkortikaler, vor allem im Thalamus gelegener Zentren auch zu einer zentralen Schmerzeingravierung. Diese Thalamusschmerzen zeichnet das Fehlen jeglicher Beziehungen zwischen Reiz und Gefühlsstärke aus: Jeder den Schwellenwert übersteigende Reiz zieht plötzlich einsetzende heftigste Schmerzen nach sich. Diese zentralen Schmerzen zeichnen sich ferner durch eine gewisse Periodizität, durch ihre Empfindlichkeit gegenüber optischen und akustischen Reizen sowie seelischen Aufregungen und nicht zuletzt durch ihre schlechte Ansprechbarkeit auf die üblichen Analgetika aus. Länger bestehende Thalamusschmerzen können schließlich zur Schmerzkachexie führen: Die Patienten verfallen psychisch und physisch, magern ab, werden affektarm und stumpf und kapitulieren vor dem Schmerz mit Schreien und Weinen, ja, durch Suizid.

Diese heftigen, zentral fixierten Gliedmaßenschmerzen pflegen auch nach Absetzung der kranken, schlecht durchbluteten Extremität als sog. Phantomschmerzen fortzubestehen. Selbige verdanken ihre Entstehung einer zerebralen (thalamo-parietalen) Fehlleistung, wobei die bestehende spino-medulläre Schmerzeingravierung und die ungewöhnlich starke Erregbarkeit der thalamischen Zentren durch sensorische und emotionale Reize bedeutsame Faktoren für die kortikale Repräsentation des verlorengegangenen, stark schmerzenden Gliedmaßenabschnittes darstellen dürften. Darüber hinaus können Stumpfneurome und Nervennarben bzw. ein durch selbige provozierter Erregungszustand im Bereich der peripheren afferenten Bahnen die Phantomschmerzen unterhalten. Man muß jedoch den Phantomschmerz auch von der psychologischen Seite her betrachten. Dafür spricht schon die Tatsache, daß Patienten, die eine positive Einstellung zur erfolgten Amputation gefunden und den Gliedmaßenverlust verschmerzt haben, weniger von Phantomschmerzen gequält bzw. schneller von ihnen befreit werden. Hieraus ergibt sich die große Bedeutung der Psychotherapie für die Bekämpfung des Phantomschmerzes, zumal seine chirurgische Behandlung völlig unbefriedigend ist.

Die bisherigen Ausführungen lassen erkennen, daß der Schmerz bei chronischen obliterierenden arteriellen Gefäßkrankheiten betr. Pathogenese und Qualität vielgestaltig ist: Er besitzt neben den Qualitäten des anoxämischen und Entzündungsschmerzes jene des neuralgischen und des zentralen Schmerzes. Darüber hinaus ist eine mehr oder weniger große psychische Schmerzkomponente (Phantomschmerz!) niemals zu vermissen.

Die Schmerzbekämpfung bei chronischen obliterierenden arteriellen Gefäßkrankheiten: Bevor wir die wichtigsten erfolgversprechenden Verfahren zur Bekämpfung der Schmerzen bei Angioorganopathien aufführen, sei eindringlich betont, daß selbige nicht von der Anwendung der von *Ratschow* immer wieder geforderten allgemeinen Maßnahmen entbinden, sondern daß deren gewissenhafte Durchführung die wesentlichste Voraussetzung für eine wirkungsvolle Schmerzbekämpfung darstellt. Hierzu gehören Fokussanierung, Regelung der Ernährung (fett- und fleischarme Kost, bei Diabetikern Kohlenhydrat-Insulin-Therapie nach *Bürger*), Regelung der Lebensweise (Rauchverbot, mehrwöchige Bettruhe), zweckmäßige Lagerung der kranken Gliedmaße (eventuell in Watteverbänden), Durchführung von Fußrollübungen, Bindegewebsmassagen und aufsteigenden Fernteilbädern sowie Anwendung männlicher (oder kombinierter) Sexualhormone und Nekrosebehandlung.

Für die Schmerzbekämpfung bei chronischen obliterierenden arteriellen Gefäßkrankheiten besitzen überragende Bedeutung:

1. Die Behandlung mit lytischen Kombinationen,
2. die intraarterielle Injektion gefäßerweiternder Pharmaka,
3. die intraarterielle Sauerstoff-Insufflation,
4. temporäre und operative Eingriffe am vegetativen Nervensystem,
5. Applikation entzündungshemmender und dadurch schmerzstillender Pharmaka wie Cortison und Butazolidin (Irgapyrin),
6. Anwendung von Antikoagulantien (Heparin, Heparinoiden), wenn die akut auftretende Durchblutungsnot auf einer frischen arteriellen Thrombose beruht.

Ad. 1. Die Angriffspunkte der in den **lytischen Kombinationen** enthaltenen Phenothiazinkörper Megaphen und Atosil im Rahmen der Beeinflussung ischämisch bedingter Schmerzen sind vielseitig. Sie wirken einmal potenzierend auf die gleichzeitig applizierten Analgetika wie Dolantin, Citarin und Novalgin, ohne selbst einen wesentlichen analgetischen Effekt zu besitzen, zum anderen neuroplegisch durch Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung (mit Dämpfung des Stammhirns und peripherer Sympathiko- und Parasympathikolyse) sowie zentraldämpfend mit Milderung neurovegetativer und zentralnervöser Fehlsteuerungen und der Affektresonanz. Darüber hinaus scheinen sie durch Herabsetzung der Stoffwechselgröße in der mangelhaft durchbluteten Peripherie die Vita minima des Gewebes mit weniger Sauerstoff zu gewährleisten. Schließlich dürfte sich die von *Huguenard, Cahn und Perlick* unter laufender Phenothiazinkörper-Applikation konstatierte Abnahme der gerinnungsfördernden Faktoren V, VII und Prothrombin und Erhöhung des körpereigenen Heparinantithrombinspiegels auf die bei allen Gefäßkranken bestehende Thromboseneigung günstig auswirken. Unter der Einwirkung lytischer Mischungen werden zwar Qualität und Lokalisation der bestehenden Schmerzen kaum verändert, sie werden jedoch dem Patienten weniger bewußt, von ihm weniger beachtet, der subjektiven Erlebnissphäre entrückt, in weniger schweren Fällen, wo eine zentrale Schmerzeingravierung noch nicht erfolgt ist, auch völlig beseitigt. Bei den Thalamus- und Phantomschmerzen hat sich uns die Anwendung lytischer Mischungen als das noch am besten wirksame Verfahren erwiesen. In unserer Klinik wird praktisch jede mit Schmerzen einhergehende Angioorganopathie mit kleinen Megaphen-Dosen (50—100—150 mg pro die) behandelt, soweit keine Kontraindikationen z. B. seitens des Kreislaufs (Neigung zum Entspannungs- oder paralytischen Kollaps) bestehen.

Ad. 2. Von der peroralen, intramuskulären und intravenösen **Applikation gefäßerweiternder Pharmaka** sind wir fast ganz abgekommen, da wir selten einen signifikanten Effekt im Bereich der kranken Gliedmaße hinsichtlich Durchblutungsförderung und Schmerzlinderung buchen konnten. Die nach den meisten Pharmaka zu beobachtende kurzdauernde allgemeine Gefäßerweiterung in der Peripherie kommt der kranken Extremität am wenigsten zugute, denn unter der Allgemeinwirkung der gefäßerweiternden Pharmaka verringert sich der Strömungswiderstand in den gesunden Gefäßen stärker als in den mehr oder weniger stark organisch erkrankten Extremitätengefäßen, wodurch das Blut auf Kosten der an sich schon schlecht durchbluteten Gefäße vermehrt in die gesunden einströmt. Die bei der Anwendung vieler gefäßwirksamer Medikamente zu konstatierende Blutdrucksenkung stellt einen weiteren Faktor für die Durchblutungsminderung dar, wenn der Blutdruckabfall die Widerstandsabnahme in der kranken Extremität überwiegt. Hierüber darf auch eine infolge verbesserter Hautdurchblutung (auf Kosten der Muskeldurchblutung) eintretende Erhöhung der Hauttemperaturen nicht hinwegtäuschen. Eine Mehrdurchblutung der kranken Extremität erreicht man noch am ehesten durch Einspritzung des gefäßwirksamen Pharmakons in die unterhalb des Leistenbandes tastbare Femoralisarterie. Mit Hilfe dieses Eingriffes gelingt es, durch Erweiterung der funktionell mitverengten kleinen Nebenbahnen, durch Auslösung von Nutritionsreflexen und Beeinflussung des Muskelstoffwechsels die gefährdete Durchblutung zu verbessern und damit Schmerzen und Gewebsnekrosen günstig zu beeinflussen sowie die beschwerdefrei zurückgelegte Wegstrecke zu vergrößern. Gute Erfolge sieht man u. a. nach

i.a. Injektion von Adenylverbindungen („ATP"-*Homburg* und Phosaden), ferner von Acetylcholin und Ronicol compositum. Von diesen Pharmaka werden im allgemeinen kurenmäßig 15 Injektionen appliziert. Insbesondere nach der Acetylcholin-Einspritzung tritt eine 20—30 Minuten anhaltende mehr oder weniger intensive Rötung der Extremität auf, die diffus oder fleckig sein und bis zum Darmbeinkamm hinaufreichen kann. Blaßbleibende Hautareale sind Folgen eines Strömungshindernisses im betreffenden arteriellen Versorgungsbereich. Bei allen genannten Pharmaka wird nach der zumeist etwas schmerzhaften Injektion ein mehrere Stunden anhaltendes Wärmegefühl in der kranken Extremität empfunden, das im Laufe der Injektionsbehandlung an Intensität und Ausdehnung zunimmt. Besonders eindrucksvoll ist oft die Beeinflussung von Schmerz und Nekrosen im Verlaufe der kurenmäßigen i.a. ATP- und Phosaden-Medikation, die später i.m. oder per os fortgesetzt werden kann. Die anhaltenden Behandlungserfolge lassen sich u. E. nicht allein mit der von *Marx und Schoop* mit Hilfe der i.m. Kalorimetersonde nach *Hensel* und von *H. Hess* mit der Venenstauungs-Plethysmographie nach i.a. Injektion dieser Pharmaka festgestellten kurzdauernden kräftigen Durchblutungssteigerung von Haut und Muskulatur erklären. Wir möchten darüber hinaus eine günstige Beeinflussung des gestörten Muskelstoffwechsels in der kranken Gliedmaße annehmen.

Ad 3. Auch die **intraarterielle Sauerstoff-Insufflation** gewinnt zunehmend an Bedeutung für die Bekämpfung ischämischer Schmerzen. *A. Lemaire, Judmaier, Möller, Ratschow, Hasse, Fey u. a.* haben sich besonders um die Entwicklung derselben zu einem wertvollen klinischen Therapeutikum im Rahmen peripherer Durchblutungsstörungen verdient gemacht. Gewöhnlich werden 20—60 ccm gasförmigen Sauerstoffs in die Femoralisarterie insuffliert. Danach kommt es zunächst infolge eines erheblichen Gefäßspasmus, der sich von der Arterie bis ins Kapillargebiet erstreckt, zu einer wachsbleichen Verfärbung der Extremität (reflektorisch-anämische Phase), nach wenigen Minuten zu einer peripherwärts fortschreitenden Vasodilatation mit bläulichem Hautton (venöse hyperämische Phase) und schließlich zu einem anfangs fleckigen, später diffusen hellroten Erythem (arterielle hyperämische Phase), von dem nur einzelne Hautpartien nicht betroffen werden. Das hellrote Erythem kann bis zu 24 Stunden anhalten. Wie bei den i.a. Injektionen werden auch bei der Sauerstoffinsufflation infolge der anfangs auftretenden starken spastischen Drosselung der peripheren Durchblutung heftige Schmerzen empfunden, die allerdings zumeist späterhin einem Wärmegefühl weichen. Hervorzuheben ist die zuweilen schlagartige Besserung bzw. Beseitigung ischämischer Schmerzen in der betreffenden Extremität. Das Wirkungsprinzip der Sauerstofftherapie ist noch nicht sicher geklärt. Die verbreitetste Ansicht ist, daß der temporäre gasembolische Gefäßverschluß eine reaktive Hyperämie auslöst. *Fey und Boxberg* vermuten als Angriffspunkt des Sauerstoffs die Rezeptoren der vegetativen Innervation an der Peripherie der Arterien und Arteriolen, wobei der eintretende Wirkungseffekt einer langanhaltenden Lähmung der Vasokonstriktoren, ähnlich wie bei der lumbalen Sympathektomie, gleichkommt.

Ad 4. Blockaden und operative Eingriffe am vegetativen Nervensystem stellen oft wertvolle Verfahren zur Linderung qualvoller Schmerzen im Verlaufe organisch bedingter peripherer Durchblutungsstörungen dar. Dabei bestehen über die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Leitung schmerzvermittelnder Impulse aus den Extremitäten noch immer unterschiedliche Auffassungen. Im allgemeinen dürfte dem sympathischen System keine schmerzsensible Leitung zukommen, diese obliegt vielmehr dem spinalen System. Nach *Vossschulte* scheint die Beteiligung des Sympathikus an der Entstehung und Bekämpfung von Schmerzen auf efferenten Leistungen desselben zu beruhen, indem er die Funktion des spinalen Systems reguliert. Vegetatives und spinales System bilden gleichsam eine Arbeitsgemeinschaft, indem die Rezeptoren des Schmerzmechanismus in ihrer Empfindlichkeit und Ansprechbarkeit von efferenten sympathischen Impulsen eingestellt werden. Mit der Unterbrechung des Sympathikus erzielt man eine Beseitigung seines auf das spinale System wirkenden leistungssteigernden Einflusses sowie eine Erweiterung der kranken Blutgefäße bzw. der reflektorisch gedrosselten Kollateralen, die vorher auf die von efferenten Sympathikusfasern ausgehenden Impulse pathologisch mit Verengerung reagierten. So sieht auch *Leriche* die wesentliche Wirkung von Sympathikuseingriffen in der Beseitigung vasomotorischer Fehlregulationen durch Unterbrechung des Circulus vitiosus Gefäßstörung: Schmerz. Es ist also weniger ein pathologisch gesteigerter Sympathikotonus als eine abnorme vasokonstriktorische Reaktion der Kollateralbahnen in der kranken Gliedmaße, die die Indikation zur temporären oder dauerndem Grenzstrangausschaltung abgeben.

Von den temporären Sympathikuseingriffen kommen neben der periarteriellen Umspritzung der paravertebralen Anästhesie und der Sympathikusblockade überragende Bedeutung zu. Das souveräne Pharmakon für die Sympathikusausschaltung auf begrenzte Zeit stellt das Procain (1—2%ig, ohne Adrenalin) dar. Bei der paravertebralen Anästhesie wird das Anästhetikum in die Nähe der Foramina intervertebralia in Höhe von L II—IV herangebracht, wodurch es gelingt, alle durch den Spinalraum ziehenden afferenten und efferenten Bahnen zu blockieren, sowohl die spinale Nervenleitung als auch die sympathische Versorgung der kranken Gliedmaße temporär zu unterbrechen und damit die Schmerzen und vasomotorischen Fehlregulationen in derselben wirkungsvoll zu beeinflussen. Ähnliches gelingt mit der temporären Unterbrechung des lumbalen Grenzstranges durch Procainumspritzung. Bei fortgeschrittenen obliterierenden Angioorganopathien dürfte sich allerdings die Wirkung temporärer Eingriffe am zerebrospinalen und vegetativen Nervensystem auf die symptomatische Unterbrechung der schmerzleitenden Bahnen beschränken, ohne daß sich in der Peripherie funktionell-substrative Veränderungen vollziehen.

Die Vornahme operativer Eingriffe am Grenzstrang in Form der Sympathikotomie oder Sympathektomie bedarf wegen ihrer Irreversibilität einer strengen Indikationsstellung. Diese haben nur Erfolg, wenn die Reaktionsfähigkeit des reflektorisch gedrosselten Kollateralkreislaufs erhalten geblieben ist. Ist diese irreversibel geschädigt, so kann man von einem chirurgischen Eingriff am Sympathikus keine eindeutige Besserung der peripheren Durchblutung und der damit verbundenen Schmerzen erwarten. Leider stellen auf Grund klinischer Untersuchungen von *Pässler, Block u. a.* probatorische Grenzstrangblockaden kein sicheres Kriterium für den zu erwartenden Endeffekt dar. In geeigneten Fällen gelingt es, durch den operativen Grenzstrangeingriff eine Besserung des intermittierenden Hinkens, eine Beseitigung quälender nächtlicher Ruheschmerzen und Abwendung einer drohenden Gangrän zu erzielen.

Ad 5. Nicht zuletzt lassen sich heftige Schmerzen im Verlaufe obliterierender arterieller Gefäßkrankheiten, spez. bei (rheumatischen) Arteriitiden, durch die Anwendung von **Butazolidin** (Irgapyrin) oder Durchführung eines **Cortison**stoßes wirkungsvoll beeinflussen. Diese Pharmaka verdanken ihre analgetische Wirkung einem antiphlogistischen Effekt bzw. der Abbremsung hyperergischer oder allergischer Reizantworten des Gewebes. Wir wenden allerdings Cortison bzw. das seine Produktion auslösende ACTH niemals länger als vier Tage an, um einer schädlichen Auswirkung der eintretenden herabgesetzten Infektresistenz auf die kranke Gliedmaße vorzubeugen.

Ad 6. Thrombosierungen auf der geschädigten arteriellen Gefäßwand mit plötzlichem Verschluß des Lumens und konsekutiver rasch einsetzender schmerzhafter Gewebshypoxie stellen ein für Arzt und Patient im gleichen Maße eindrucksvolles Ereignis dar, das sich nicht immer vom embolischen

Gefäßverschluß abtrennen läßt. In beiden Situationen ist die sofortige Einleitung einer **Antikoagulantienbehandlung** mit Liquemin (Heparin) und Marcumar indiziert. Der Erfolg ist um so besser, je früher die Therapie begonnen wird. Dank der den Antikoagulantien eigenen thrombostatischen Wirkung gelingt es, einer weiteren Ausbreitung appositioneller Thromben vorzubeugen und bei rechtzeitig und intensiv durchgeführter Antikoagulantientherapie sogar eine Rekanalisation frisch thrombosierter Gefäße zu erzielen.

B. Der Schmerz bei vorwiegend funktionell bedingten Angiopathien und seine Bekämpfung

Unter den funktionellen Angiopathien kommt dem Morbus Raynaud überragende Bedeutung zu. Das Krankheitsbild wird charakterisiert durch intermittierende Verschlußreaktionen der Digitalarterien, insbesondere bei Außentemperaturen zwischen 16° und 18°. Die Anfälle beginnen schmerzlos mit einer Blässe in den Fingerspitzen, es folgen Zyanose, Taubheitsgefühl und schließlich mehr oder weniger heftige Schmerzen. Die vasokonstriktorischen Phänomene können außer an den Fingern auch an Nase, Ohren, Kinn und Zehen auftreten. Die Anfallsdauer kann sich über mehrere Stunden erstrecken und zur Entwicklung lokaler Nekrosen führen. Die Schmerzen dürften weniger durch Gefäßspasmen, sondern vielmehr durch eine Ischämie des Gewebes ausgelöst werden. Man ist heute dazu geneigt, die echte *Raynaud*'sche Krankheit auf einen zentralnervös bedingten erhöhten kontraktilen Tonus der arteriellen Gefäße zurückzuführen und in der lokal einwirkenden, die glatte Muskulatur der Gefäßwand konstringierenden Kälte, die insbesondere an den Fingern eine große Angriffsfläche findet, nur einen zusätzlichen Faktor zu sehen.

Diese Anschauung wird bis zu einem gewissen Grade durch Befunde untermauert, welche *H. Marx, W. Schoop und C. Zapata* an der *Ratschow*schen Klinik bei der fortlaufenden Registrierung des peripheren Druckes (Integrierter Kapillardruck nach *Schroeder*) am Unterarm bei *Raynaud*-Kranken erheben konnten: Sie vermißten bei selbigen im Gegensatz zu Gesunden bei indifferenten Raum- und Lokaltemperaturen die spontanen peripheren Druckschwankungen. Diese Starre ließ sich auch durch lokale Temperaturerhöhung bis zu 40° nicht aufheben, ebenso waren die Reflexerfolge auf Schmerz und Kältefernreiz aufgehoben oder abnorm klein.

Vom echten *Raynaud* sind die symptomatischen Formen, wie sie uns bei der Kälteagglutininkrankheit, der Kryoglobulinämie und der Sklerodermie begegnen, abzutrennen, bei denen das vasomotorische Spiel bei indifferenten Raumtemperaturen häufig normal ist. Bei der Kälteagglutininkrankheit sind es Kälteantikörper, bei der Kryoglobulinämie kältefällbare Eiweißkörper (Kryoglobuline), die bei Kälteeinwirkung zur intravasalen Erythrozytenagglutination bzw. zur intravaskulären Eiweißausfällung mit Verlegung der Gefäßlichtung und zum Auftreten raynaudartiger akraler Zirkulationsstörungen führen, während bei der Sklerodermie organische Gefäßwandveränderungen zusammen mit den schon normalerweise vorhandenen vasokonstriktorischen Reizen zur Unterschreitung des vasomotorischen Verschlußdruckes führen.

Während bei der Kälteagglutininkrankheit und der Kryoglobulinämie Wärme (am besten Bettwärme) das wirksamste Prophylaktikum und Therapeutikum darstellt, konnten wir mehrmals bei Sklerodermien durch einen Zweiphasen-Heilschlaf mit Pantopon-Scopolamin die *Raynaud*'schen Anfälle günstig beeinflussen. Beim echten *Raynaud* erzielt man eine Besserung der schmerzhaften Anfälle mit Kurzwellendurchflutungen der Halsganglien, mit Bindegewebsmassagen, Stellatumblockaden und dem Phenothiazin-Heilschlaf. Operative Grenzstrangeingriffe (präganglionäre thorakale Grenzstrangresektion) sollten, wie auch *Sunder-Plassmann* immer wieder betont, schwersten Formen vorbehalten bleiben. Alle Maßnahmen zielen mehr oder weniger darauf hin, die zentrale Fehlsteuerung der Vasomotoren zu beeinflussen.

C. Der Schmerz bei der Embolie und seine Bekämpfung

Beim embolischen Verschluß einer Extremitätenarterie stammt der Embolus fast immer aus dem linken Vorhof (bei Mitralklappenfehlern, insbesondere bei Vorhofflimmern), aus der linken Kammer (bei chron. Herzinsuffizienz) oder aber von atheromatösen Plâques der Aorta bzw. der betroffenen Extremitätenarterie selbst. Es handelt sich also regelmäßig um Thrombo-Embolien. Durch den Embolus kommt es zu einem Verschluß oder zur Einengung der arteriellen Strombahn, zur Ausbildung sekundärer (appositioneller) Thromben und zu einem reflektorischen Gefäßkrampf, der sich nicht nur auf das betroffene Gefäß, sondern auch auf die Nachbargefäße erstreckt und damit die Ernährung der Gliedmaße über die Kollateralen erschwert bzw. gefährdet. Folge dieses funktionell-organischen Gefäßverschlusses ist eine akut eintretende Anämie bzw. Ischämie. Das dramatische Ereignis wird dem Patienten durch einen jähen, von *Dick* als peitschenhiebartig beschriebenen Schmerz bewußt. Klinisch gibt sich das Aufhören der Blutzirkulation durch eine rasch einsetzende Verfärbung (Blässe, Zyanose, Marmorierung), Verschwinden der Pulse, Verlust von Gefühl, Motilität und Reflexen im Bereich der betroffenen Gliedmaße zu erkennen. Auf die Bestimmung der Lokalisation des Embolus soll hier nicht eingegangen werden, Oszillographie und Arteriographie leisten hierbei wertvolle Dienste. Die jäh einsetzenden, heftigen Schmerzen weichen allmählich einem dumpfen, quälenden Schmerz. Während erstere vorwiegend gefäßspastisch bedingt sein dürften, ist der chronische Schmerz auf die Gewebsischämie zurückzuführen.

Die Bekämpfung des Emblieschmerzes erfordert die Anwendung von Maßnahmen, die durchweg dazu dienen, die bedrohte Durchblutung der Gliedmaße sicherzustellen:

1. Das Nächstliegende ist, durch operative Beseitigung des Embolus (Embolektomie) sowie des bereits gebildeten appositionellen Thrombus die Gefäßdurchgängigkeit wieder herzustellen. Allerdings muß der Eingriff innerhalb der ersten Stunden nach der Embolie durchgeführt werden, da sich die Erfolgsaussichten bereits nach 6—8 Stunden rasch verschlechtern. Eine zum Zwecke der Thrombolyse eingeleitete Heparinbehandlung mit Liquemin pflegt zu langsam zu wirken: Bevor es zu einer entscheidenden Beeinflussung des Embolus kommt, ist gewöhnlich infolge der Gewebsischämie der Gewebstod mit Nekrosenbildung eingetreten. Dagegen erweist sich die Heparintherapie wertvoll zur Verhinderung appositioneller Thrombosen und ist deshalb immer indiziert, wenn der günstige Zeitpunkt für eine Operation verstrichen ist. Das Heparin wirkt nicht nur thrombostatisch, sondern auch vasodilatatorisch und antiexsudativ. Nach Einleitung der Heparinbehandlung kommt es zur Eröffnung von Kollateralen und zur beträchtlichen Schmerzlinderung. Leider verbietet die unter Heparin eintretende Blutungsbereitschaft zusätzliche Injektionsbehandlungen.

2. Zur Bekämpfung des arteriellen Gefäßkrampfes, spez. im Bereich der Kollateralen, eignen sich wiederholte intraarterielle Injektionen von 0,1—0,2 Acetylcholin und 0,06 Papaverin in etwa 5 ccm 1%igem Procain gelöst. Nach der mit Schmerzen einhergehenden Einspritzung kommt es zu einer starken Rotfärbung der Haut im noch mit Blut versorgten Bereich, die von subjektivem Wärmegefühl und einem Nachlassen der Schmerzen begleitet wird. Im Verlaufe der Injektionsbehandlung beobachtet man oft eine Ausweitung der durchbluteten Hautzone distalwärts. Weitere Maßnahmen zur Erweiterung der funktionell-reflektorisch mitverengten Kollateralbahnen und gegen die bestehenden Schmerzen stellen die Anwendung lumbaler Grenzstrangblockaden und paravertebraler Anästhesien dar.

3. Eine weitere Möglichkeit zur Schmerzlinderung und zur Erhaltung der gefährdeten Extremität besteht in der Herabsetzung der Stoffwechselgröße in der

mangelhaft durchbluteten Peripherie. Dies geschieht einmal durch Vermeidung einer Wärmezufuhr von außen, die zu einer Steigerung des Sauerstoffbedarfs des Gewebes führt (Wärmflasche, Heizkissen!), zum anderen durch Anwendung von Phenothiazinkörpern (Megaphen und Atosil) in Kombination mit Analgetika in Form von lytischen Mischungen, die außer einer Herabsetzung der Stoffwechselgröße mit Verminderung des Sauerstoffbedarfs des ischämischen Gewebes eine ausgezeichnete Schmerzlinderung bedingen.

4. Alle Maßnahmen versagen gewöhnlich, wenn eine massive Embolie der Femoralisarterie vorliegt. Trotz aller ärztlichen Bemühungen gelingt es dann dem Organismus nicht, einen funktionstüchtigen Kollateralkreislauf zustande zu bringen. Es kommt verhältnismäßig rasch zum ischämischen Gewebstod mit Nekrosenbildung, und die Absetzung der betroffenen Gliedmaße nach eingetretener Demarkierung stellt die zweckmäßigste Maßnahme dar.

D. Die Entstehung von Schmerzen bei intraarteriellen Einspritzungen und Möglichkeiten ihrer Bekämpfung

Die Einspritzung verschiedener Diagnostika und Therapeutika in die Schlagadern geht mit heftigen Schmerzen einher. Das gilt sowohl für die Einspritzung hochprozentiger Jodsalzlösungen bei der Arteriographie als auch für die intraarterielle Applikation gefäßerweiternder Pharmaka, insbesondere von Acetylcholin. Die Schmerzen bei der Verabreichung hochkonzentrierter Jodsalzlösungen beruhen einmal auf einer, wenn auch nur kurzen, spastischen Kontraktion des arteriellen Gefäßes, zum anderen auf plötzlich auftretenden osmotischen Störungen zwischen Blut und Gefäßwand, welche eine Reizung der in der Gefäßwand vorhandenen Schmerzrezeptoren bedingen. Die bei der i. a. Applikation gefäßwirksamer Pharmaka auftretenden brennenden Schmerzen, die von dem Patienten empfunden werden „als ob das Bein platzen wolle", sind nicht zuletzt auf die abrupt eintretende Erweiterung der Hautgefäße und die hieraus resultierende Blutfülle in denselben, darüber hinaus auf eine Reizung vasaler Schmerzrezeptoren zurückzuführen. Dagegen ist der zu Beginn der i. a. Sauerstoffinsufflation in der reflektorisch-anämischen Phase auftretende Schmerz Folge einer fast völligen Drosselung der peripheren Durchblutung mit Verstärkung der Gewebsischämie. Er schwindet mit der folgenden peripher fortschreitenden Vasodilatation unter gleichzeitigem Auftreten eines subjektiv angenehm empfundenen Wärmegefühls.

Die bei der Einspritzung gefäßwirksamer Pharmaka auftretenden Schmerzen lassen sich durch Verdünnung derselben, am besten mit 5 ccm 1%igem Procain, und durch langsame Injektion, ggf. unter mehrfacher Blutaspiration, etwas mildern. Dagegen sollten Arteriographien der Extremitätenarterien grundsätzlich nur nach Applikation eines Kurznarkotikums, z. B. Baytinal, oder einer lytischen Mischung (Megaphen, Atosil, Dolantin) vorgenommen werden. Gleichzeitig verhindert man dadurch schmerzbedingte Abwehrbewegungen des Patienten und erhält bessere Röntgenogramme.

Zweck meiner Ausführungen war es, auf die überragende Bedeutung des Schmerzes für die Erkennung und Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen aufmerksam zu machen. Der Schmerz begegnet uns hierbei als wertvoller diagnostischer Hinweis, oft aber auch als sinnlose Plage. Die Möglichkeiten zu seiner Bekämpfung sind, wie wir gesehen haben, vielseitig. Nutzen wir sie zum Wohle unserer Patienten, deren Dank uns gewiß ist!

Schrifttum: Block, W.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 869. — Brown, G. E.: Zit. nach M. Ratschow. — Clara, M.: Acta neuroveget., 7 (1953), S. 351. — Dick, W.: Medizinische (1956), S. 1167. — Emmrich, R.: Zschr. f. ges. Inn. Med., 9 (1954), S. 737. — Emmrich, R. u. Petzold, H.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 1003. — Emmrich, R. u. Preuss, E. G.: Ärztl. Wschr., 9 (1954), S. 1109. — Fleckenstein, A.: Die periphere Schmerzauslösung und Schmerzausschaltung. Steinkopff-Verlag, Frankfurt am Main (1950). — Grace, A.: Zit. nach Ratschow. — Hasse, H. M. u. Dembowski, U.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 936. — Hasse, H. M. mit Ratschow, M.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 1641. — Hess, H.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1308. — Judmaier, F.: Die Sauerstoffbehandlung peripherer Durchblutungsstörungen. Urban & Schwarzenberg, Wien-Innsbruck (1956). — Leriche, R.: La chirurgie de la douleur. 2. Aufl., Paris (1940). — Lewis, Th.: Pain. MacMillan Comp., New York (1942). — Linke, H.: Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 1689. — Marx, H., Schoop, W. u. Zapata, C.: Zschr. Kreisl.forsch., 45 (1956), S. 658. — Möller, W.: Therapiewoche, 4 (1953/54), S. 433. — Ders.: Ärztl. Praxis Sonderausg., 6 (1954), S. 10—15. — Pancenko, D. I.: Virchows Arch. klin. Path., 307 (1941), S. 327. — Pässler, H. W.: Wien. med. Wschr., 105 (1955), S. 969. — Perlick, E.: Antikoagulantien. VEB Thieme-Verlag, Leipzig (1957). — Ratschow, M.: Die peripheren Durchblutungsstörungen. Steinkopff-Verlag, Dresden und Leipzig, 5. Aufl. (1953). — Ders.: Medizinische (1953), S. 1351. — Ders.: Med. Klin., 49 (1954), S. 691. — Ders.: Therap. Gegenw., 93 (1954), S. 121. — Ders.: Mts.kurse f.d. ärztl. Fortbildg., 5 (1955), S. 27. — Ratschow, M. u. Hasse, H. M.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 1641. — Rosenauer, F.: Mts.kurse ärztl. Fortbildg., 5 (1955), S. 33. — Schrader, E. A.: Medizinische (1955), S. 317. — Sunder-Plassmann, P., Hillenbrand, H. J. u. Schürholz, A.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 1509. — Vossschulte, K.: Grundlagen der Schmerzbekämpfung durch Sympathikusausschaltung. Urban & Schwarzenberg, Berlin und München (1949).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Linke, Magdeburg, Medizinische Klinik der Medizinischen Akademie, Leipziger Str. 44.

DK 616.13 - 005 - 009.7 - 085

Über Prostatikerbehandlung*)

Bewährte Richtlinien aus der Praxis für die Praxis

von G. ENGEL

Zusammenfassung: Bei frühzeitiger Diagnose und Überweisung in entsprechende stationäre Einrichtungen ist die Prostatahypertrophie durch Operation heilbar. Das Operationsrisiko ist gering, 1 bis 4% Mortalität. Konservative Behandlung in der Praxis wird abgelehnt und verschlechtert die Prognose. Nachbehandlung in der Praxis ist leicht und gut durchzuführen.
Das Prostatakarzinom gehört ebenfalls möglichst zeitig in stationäre Behandlung, an Einrichtungen mit entsprechender Erfahrung. Dort wird die Therapie — Kastration — Hormone — selten Radikaloperation — festgelegt, die dann in Zusammenarbeit mit der Klinik weiter durchzuführen ist.

Summary: Enlargement of the prostate can be cured by operation when the diagnosis is established early enough, and when the patient is admitted in good time to a specialized hospital. The operational risk is slight with a death-rate of 1 to 4%. Conservative therapy in the doctor's practice is rejected and worsens the prognosis. Follow-up treatment in the practice can be carried out easily and without trouble.
The cancer of the prostate should also be admitted as soon as possible to a hospital with specialized equipment. There, the therapy is instituted and consists either of castration or hormonal treatment. Radical operation is seldom employed. The follow-

Résumé: A condition de poser précocement le diagnostic et d'hospitaliser le malade dans des établissements stationnaires appropriés, l'hypertrophie de la prostate est curable par opération. L'intervention chirurgicale comporte des risques minimes, la mortalité est de 1 à 4%. L'auteur rejette le traitement conservatoire en clientèle, vu qu'il aggrave le pronostic. Le traitement secondaire est facilement et parfaitement réalisable en clientèle.
Il convient de traiter également le cancer de la prostate stationnairement le plus tôt possible dans des établissements disposant d'une parfaite expérience. On y déterminera la thérapeutique — castration — hormones

*) Aus dem Preisausschreiben der Münch. med. Wschr.: Buchpreis.

Der dahinsiechende Prostatiker mit Blasenfistel oder Dauerkatheter kann durch Mithilfe des Praktikers aus unserem Krankengut praktisch verschwinden.

up therapy must be continued in cooperation with the clinic.
The languishing prostatic with fistula of the bladder or permanent catheter need not exist, his suffering can be avoided by the help of the general practitioner.

— rarement l'opération radicale — qui sera poursuivie ensuite de concert avec la clinique.
Le sujet souffrant d'une hypertrophie de la prostate avec fistule vésicale ou sonde à demeure peut, grâce au concours du médecin praticien, pratiquement disparaître de l'ensemble des malades.

In den letzten Jahrzehnten füllt die Karzinomfrage fast völlig das Interesse des ärztlichen Denkens aus, so daß eine Reihe anderer Probleme, die besonders auch in der Praxis ihre Bedeutung haben, mehr oder weniger vernachlässigt werden. So sind z. B. auf dem Gebiete der Prostataerkrankungen — ich spreche hier von der sogenannten Hypertrophie und dem Karzinom — Fortschritte und Wandlungen der Therapie eingetreten, die noch nicht die Verbreitung und den Widerhall gefunden haben, den sie verdienen. Während noch vor 20 Jahren die Prostatiker ein Alptraum der Sprechstunden, Ambulanzen und Krankenhäuser waren, hat heute die Prostatahypertrophie praktisch ihren Schrecken verloren, vorausgesetzt, daß sie nicht zu spät erkannt und der richtigen Behandlung zugeführt wird.

Das Problem der Prostatahypertrophie ist bei weitem noch nicht gelöst. Trotz vieler Arbeiten ist in den Fragen der Ursache, der Herkunft usw. noch nicht das letzte Wort gesprochen. Diese Fragen haben jedoch ebenso wie die Einteilung der Erkrankung in drei Stadien für die Praxis nur eine sekundäre Bedeutung. Für den behandelnden Arzt sind folgende feststehenden Ergebnisse wichtig:

1. Die Prostatahypertrophie ist eine Alterserkrankung und 35% der Männer über 60 Jahre haben eine vergrößerte Prostata, die jedoch aus bis jetzt unbekannten Gründen nur in 50—60% der Fälle die bekannten Erscheinungen macht.

2. Bei routinemäßig vorgenommenen Sektionen aller anfallenden männlichen Leichen über 44 Jahren wird histologisch in vielen Fällen (30% [*Walthard*]) ein latentes Prostatakarzinom gefunden, teils mit, teils ohne Prostatahypertrophie. Man muß daraus schließen, daß ein beträchtlicher Teil alter männlicher Patienten Träger eines latenten Prostatakarzinoms ist, das zu Lebzeiten nicht in Erscheinung zu treten braucht.

3. Für die Behandlung der Prostatahypertrophie ist es wichtig, zu berücksichtigen, daß es sich nicht um eine reine Organerkrankung handelt, sondern daß das ganze uropoetische System — Prostata, Blase, Harnleiter und Niere — an der Erkrankung beteiligt ist. Durch die Vergrößerung der Prostata kommt es zu einer Verhinderung des Harnabflusses aus der Blase, Restharnbildung, rückläufige Stauung bis hinauf zu den Nieren, Infektion, Urämie. Die Erkrankung ist jedoch nicht ein rein mechanisches Problem. Die 40—50% der Patienten mit vergrößerter Prostata ohne Restharn und deren Folgeerscheinungen zeigen, daß noch weitere uns unbekannte Faktoren, wie Stoffwechselstörungen, zentral nervöse Veränderungen usw. zu den mechanischen Momenten hinzutreten müssen, um das Bild der Prostatahypertrophie manifest werden zu lassen.

4. Rechtzeitige Diagnose und Operation bringen volle Ausheilung. Die Operationsmortalität beträgt heute 1—4%.

5. Konservative Behandlung mit homöopathischen Mitteln, weibl. oder männl. Hormonen u. ä., ist bis jetzt noch unzulänglich und unter Umständen nicht ungefährlich. Günstigstenfalls kommt es bei gleichbleibendem Befund zu einer subjektiven Besserung, der zwangsläufig eine Verschlechterung folgt, so daß der günstigste Operationstermin versäumt wird. Bei Behandlung mit männlichen Hormonen besteht die Gefahr, daß ein latentes Prostatakarzinom zur weiteren Entwicklung und weiterem Wachstum angeregt wird. Diese Gefahr ist viel größer als allgemein bekannt ist und angenommen wird.

6. Eine wirksame Prophylaxe gibt es z. Z. noch nicht, bzw. sind die laufenden Versuche noch nicht praxisreif.

7. Weitere Forschungen auf diesem Gebiet wie: Prophylaxe durch Verschorfung der paraurethralen Drüsen, Erforschung einer evtl. möglichen alleinigen Therapie mit Hormonen usw. sind Aufgaben von Spezialinstituten und gehören nicht in die Praxis.

Klinik und Symptome der Prostatahypertrophie sind bekannt; leider wird aber zu wenig an sie gedacht. Jeder Patient über 50 Jahre sollte rektal untersucht werden. Ist die Prostata vergrößert, muß geklärt werden, ob Resturin vorhanden ist, was jederzeit leicht und einfach in der Sprechstunde durchzuführen ist. Beträgt der Resturin 50,0 ccm oder mehr, soll der Patient, auch wenn subjektiv keine Beschwerden vorliegen, umgehend in eine Abteilung überwiesen werden, an der Prostatektomien routinemäßig mit den jetzt üblichen Voruntersuchungen, Vorbehandlung usw. durchgeführt werden, und die die erforderlichen Erfahrungen auf diesem Gebiete hat. Meist wird in solchen Fällen eine Prostatektomie vorgeschlagen werden. Die Methode nach der operiert wird, ist von zweitrangiger Bedeutung; alle sind in geübter Hand zuverlässig, ich bevorzuge diejenige nach *Millin*.

Die Prostatektomie ist die Behandlung der Wahl und bringt völlige Beschwerdefreiheit. (Die jetzt mit Recht auf einige Sonderfälle beschränkte Elektroresektion ist ein Notbehelf, der oft zu Rezidiven führt und nicht weniger eingreifend für den Patienten ist als die Ektomie.) Die Nachbehandlung des Prostatektomierten nach seiner stationären Entlassung ist einfach und ohne Schwierigkeiten in der ambulanten Praxis durchzuführen. Sie besteht in der Hauptsache in der Überprüfung, ob die Blase restharnfrei ist und bleibt, Bekämpfung einer evtl. Infektion und Erkennung von Komplikationen, wie z. B. Steine in der Blase oder im Prostatabett.

Wir haben uns seit 5 Jahren besonders der Prostatiker, die bis dahin nur in Einzelfällen elektroreseziert wurden, sonst jedoch nur mit dem Dauerkatheter oder suprapubischer Blasenfistel versorgt und ihrem Elend überlassen wurden, angenommen und operieren sie nach *Millin* mit einer Mortalität von 3% bei großzügiger Indikationsstellung. Wir haben den größten Teil der Praktiker dafür gewonnen, uns die Prostatiker möglichst bald zur klinischen Behandlung zuzuführen, mit dem Erfolg, daß über 60% radikal operiert werden können und beschwerdefrei werden.

Leider bleibt aber immer noch ein für unsere Begriffe zu hoher und vermeidbarer Rest übrig, der trotz entsprechender Beschwerden und Symptome nicht rektal untersucht wird, der ohne weitere Maßnahmen nur einen Katheter verpaßt bekommt, und der mit männlichen oder weiblichen Hormonen, meist in verwirrendem Wechsel, behandelt wird. Der Grund hierfür ist einerseits die Indolenz der Patienten, der man jedoch durch Aufklärung begegnen kann, andererseits die Abneigung des Arztes, rektal zu untersuchen, weiter die Unkenntnis, daß eine konservative Behandlung mit Hormonen noch nicht genügend fundiert ist und auf die Dauer keine wirkliche Heilung bringt. Vor allem ist jedoch noch nicht genügend bekannt, daß die Prostatektomie mit moderner Vor- und Nachbehandlung in der Hand des Geübten ihre Schrecken verloren hat, die Mortalität auf 1—4% gesunken ist und die postoperativen Störungen, wie Impotenz, Inkontinenz usw. beim *Millin* zu den größten Seltenheiten gehören. Der langsam dahinsiechende Prostatiker mit jauchender, suprapubischer Blasenfistel, mit Dauerkatheter, der qualvoll auf sein Ende wartet, kann mit Hilfe des Praktikers der Vergangenheit angehören.

Ist die Behandlung der Prostatahypertrophie zu einem einigermaßen befriedigendem Ergebnis gekommen, so daß man als praktizierender Arzt die kommenden Forschungsarbeiten in Ruhe abwarten kann, so sind die Erfolge der **Prostatakarzinombehandlung** zwar auch besser geworden, aber bei weitem nicht in dem Maße, wie bei der Prostatahypertrophie. Beim Prostatakarzinom ist auch noch längst nicht alles klar. Für die Praxis sind hier folgende feststehende Punkte wichtig:

1. Ein großer Prozentsatz der Männer über 44 Jahre ist, wie schon oben erwähnt, Träger eines latenten Prostatakarzinoms, das zwar histologisch festgestellt werden kann, aber nie klinisch in Erscheinung tritt und keiner Behandlung bedarf.

2. Die Behandlung von Männern über 40 Jahren mit männlichen Keimdrüsenhormonen ist immer ein zweischneidiges Schwert, da man praktisch nie ein latentes Prostatakarzinom ausschließen kann, andererseits männliche Sexualhormone ein latentes Karzinom zum Wachsen stimulieren können.

3. Zytologischer Nachweis von Tumorzellen im Prostatasekret, Phosphatasebestimmungen sind nur bedingt zu verwerten und für die Praxis nicht erforderlich.

4. Jeder Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll vor Beginn einer Hormonbehandlung möglichst frühzeitig in die Hände des Spezialisten überwiesen werden. Nur er kann meistens schon klinisch und durch Probepunktion vom Damm aus auch histologisch die Entscheidung treffen, ob es sich um ein Karzinom oder um eine gutartige Hypertrophie handelt und was therapeutisch zu tun ist. Während jedoch bei der gutartigen Hypertrophie die Hormonbehandlung noch nicht genügend fundiert und besser für die Praxis nicht zu empfehlen ist, ist sie für die Behandlung des Prostatakarzinoms sehr wertvoll. Eine Radikaloperation wird heute nur vereinzelt vorgenommen, da das Karzinom meist schon auf die Umgebung übergegriffen hat und so nicht mehr radikal zu operieren ist. Andererseits sind die operativen Eingriffe mit einer zu großen Zahl von Inkontinenz und Fisteln belastet. Wir führen bei jedem Prostatakarzinom, sei es, daß es erst bei der histologischen Aufarbeitung der enukleierten Prostata entdeckt wird, sei es, daß der typische rektale Befund durch perineale Punktion histologisch bestätigt wurde, zunächst lediglich die operative Kastration durch. Bei Restharnbildung wird elektroreseziert. Die Patienten bleiben in Beobachtung und je nach Lage des Falles wird früher oder später eine gegengeschlechtliche Hormonkur durchgeführt. Auf Grund unserer Erfahrungen müssen wir jedoch anraten, solche Kuren nur in Zusammenarbeit mit entsprechend erfahrenen Kliniken durchzuführen. Nicht jeder Prostatakarzinomkranke reagiert wie der andere, die Dosis des Präparates, ja sogar das Geschlechtshormon selbst muß unter Umständen gewechselt werden, Maßnahmen, die große Erfahrungen voraussetzen, die man sich aber an vereinzelten Fällen nicht erwerben kann. Zu welchen Unmöglichkeiten es sonst kommt, zeigt ein Fall, der wegen Prostatakarzinom von uns kastriert worden war, den dann sein behandelnder Arzt im Zuge der Nachbehandlung mit riesigen männlichen Hormondosen behandelte.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß die gutartige Prostatahypertrophie ihre Schrecken verloren hat und ganz geheilt wird, wenn sie der Praktiker möglichst frühzeitig diagnostiziert und einer entsprechenden Spezialbehandlung zuführt. Enukleation ist die Methode der Wahl, die Mortalität ist gering, die Komplikationen selten. Hormonbehandlung der gutartigen Hypertrophie soll in der Praxis unterbleiben, zur Forschung Spezialinstituten vorbehalten sein. — Das Prostatakarzinom, das meist sehr langsam wächst und verhältnismäßig gutartig ist, muß ebenfalls möglichst schon bei Verdacht an Spezialabteilungen überwiesen werden. Die Behandlung besteht in seltenen Fällen in Radikaloperationen, sonst in gegengeschlechtlicher Hormonbehandlung nach vorheriger Kastration. Aus obigen Gründen und nicht zuletzt zur Erfassung eines noch stummen Rektumkarzinoms sollte jeder Patient über 50 Jahren grundsätzlich rektal untersucht werden.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. G. Engel, Altenburg (Bez. Leipzig), Leipziger Straße 5.

DK 616.65 - 006 / - 007.61 - 08

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. h. c. *H. W. Knipping*)

Einige klinische Gesichtspunkte zur Behandlung des Schilddrüsenkrebses mit radioaktivem Jod^{131} *)

von H. W. KNIPPING und H. KUTZIM

Zusammenfassung: Die Behandlung des jodspeichernden Schilddrüsenkarzinoms mit isotopem Radiojod^{113} ist sehr eindrucksvoll. Zu einer sicheren Beurteilung vieler Teilfragen wäre es erwünscht, daß noch weitere Kliniken sich dieser neuen Therapie widmeten und ihre Erfahrungen publizierten. Die Zahl der bisher mit Jod^{131} behandelten und im internationalen Schrifttum veröffentlichten Schilddrüsenkarzinome ist noch relativ gering. Die Therapie mit Jod^{131} ist dann besonders eindrucksvoll, wenn gleichzeitig jodspeichernde Metastasen mit erfaßt werden können.

Von unseren mit Jod^{131} behandelten Schilddrüsenkarzinomen werden 2 Beispiele gebracht. Ein weiterer Fall mit multiplen, unbehandelten Lungenmetastasen, die seit Jahren keine Wachstumstendenz mehr zeigen, wird mitgeteilt. Es wird in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, wie vorsichtig man mit der Beurteilung von Thera-

Summary: Very impressive results have been obtained in the therapy of the iodine-storing cancer of the thyroid gland by means of the isotope radio-iodine (^{131}I). For an accurate evaluation of many partial problems, it would be a good thing if more clinics performed this new therapy and published their experiences. The number of cancers of the thyroid gland which have been treated by radioactive iodine and which have been published in international literature is relatively small. The therapy by ^{131}I is particularly impressive when iodine-storing metastases respond simultaneously.

Two cases of cancer of the thyroid gland treated by the author with iodine^{131} are described. Further, report is given on a case with multiple untreated pulmonal metastases, which for years have shown no evidence of further growth. In this connection, it is pointed out how careful one must

Résumé: Le traitement du cancer du corps thyroïde, accumulant l'iode, par l'isotope radio-actif I^{131}, est très impressionnant. Afin de pouvoir apprécier sûrement de nombreuses questions partielles, il serait désirable qu'encore d'autres cliniques instituent cette nouvelle thérapeutique et publient leur expérience. Le nombre des cancers thyroïdiens traités à ce jour par l'iode^{131} et publiés dans la bibliographie internationale, est encore relativement réduit. La thérapeutique par l'iode^{131} est particulièrement impressionnante dans les cas permettant d'influencer en même temps des métastases accumulant l'iode.

Les auteurs rapportent 2 cas de cancers thyroidiens traités par l'iode^{131}. Ils signalent un autre cas avec de multiples métastases pulmonaires étendues, non traitées, ne montrant plus de tendance à la croissance depuis des années. Dans cet ordre d'idées, ils soulignent combien il faut être prudent lors de

*) Herrn Professor Dr. J. Vonkennel zum 60. Geburtstage gewidmet.

pieerfolgen beim Schilddrüsenkarzinom sein muß. Ferner werden einige Beispiele der Therapie nichtjodspeichernder Schilddrüsenkarzinome mit Teleradium (Radiumkanone) erwähnt und auf besondere Einzelheiten dieser Behandlung wird eingegangen.

Die große Bedeutung der Behandlung speichernder Schilddrüsenkarzinome mit radioisotopem Jod^{131} liegt darin, daß hier eine grundsätzliche neue Form der Krebsbehandlung vorliegt und uns den Weg weist, auch bei anderen Krebsformen mit radioaktiven Elementen bzw. etikettierten chemischen Verbindungen zu ähnlich günstigen Anreicherungskoeffizienten zu kommen.

Es wird ausdrücklich betont, daß unser Mühen darauf gerichtet sein sollte, auch beim Schilddrüsenkarzinom zu einer Frühdiagnose zu gelangen, damit das Karzinom im Frühstadium radikal operiert werden kann.

Da der Prozentsatz der speichernden Schilddrüsenkarzinome äußerst gering ist, dürfen die klassischen Methoden und die kombinierte Behandlung (Operation plus Teleradium — oder Hochvolttherapie) nicht vernachlässigt werden.

Zur allgemeinen Isotopenanwendung werden Angaben gemacht und auf einige lohnende Forschungsschwerpunkte wird hingewiesen: Die Frühdiagnose des Bronchialkarzinoms und die Isotopenangiokardiographie usw.

Wir haben erwähnt, daß man die Strahlenbelastung bei Anwendung von Isotopen in der Diagnostik mittels dieser neuen Wege weit unterhalb der Dosis halten kann, mit der man bei der speziellen Röntgenuntersuchung zu rechnen hat.

Bei Jugendlichen und Personen im generationsfähigen Alter wird äußerste Zurückhaltung bei der Anwendung jonisierender Strahlen empfohlen.

be in the evaluation of therapeutic successess in cases of cancer of the thyroid. Further, several cases of non-iodine storing cancers of the thyroid gland are reported on, which were treated with teleradium (radium-gun). Details of this therapy are given.

The great significance of therapy in iodine storing cancers of the thyroid by radioactive iodine is based on the fact that it represents a basically new form of cancer therapy. It shows us how we can attain similary favourable storing-coefficients in other types of cancer with radioactive elements, respectively labelled chemical compounds.

It is particularly emphasized that the goal of our efforts should be to establish an early diagnosis also in cases of cancer of the thyroid, so that the carcinoma can be subjected to radical operation in the early stages.

As the percentage of storing cancers of the thyroid is extremely low, the classical methods and the combined therapy (operation plus teleradium—or high voltage therapy) should not be neglected.

Various data for the general application of isotopes are given, and attention is drawn to several interesting subjects which are well-worth investigating: The early diagnosis of bronchial cancer and the isotope-angiocardiography etc.

The authors point out that by these means the amount of radiation in the application of isotopes in diagnostics can be kept well below the dosis which special radiodiagnostic requires.

Extreme caution is advocated in the application of ionizing rays in young people and in persons of the reproductive age.

l'appréciation de succès thérapeutiques dans le cancer du corps thyroïde. Ils mentionnent en outre quelques exemples de la thérapeutique du cancer thyroïdien, n'accumulant pas l'iode, par la télécuriethérapie et discutent les détails particuliers de ce traitement.

L'importance du traitement des cancers thyroïdiens, accumulant l'iode, par l'isotope radio-actif I^{131} réside dans le fait qu'il s'agit ici d'une forme du traitement du cancer, fondamentalement nouvelle, qui indique le moyen d'obtenir, aussi dans d'autres formes du cancer, des coefficients d'enrichissement tout aussi avantageux, à l'aide d'éléments radio-actifs ou de composés chimiques étiquettés.

Les auteurs soulignent expressément que les efforts devraient tendre à poser, aussi dans le cancer thyroïdien, un diagnostic précoce, afin que le cancer puisse être opéré radicalement au stade précoce.

Etant donné que le taux des cancers accumulant l'iode est extrêmement réduit, il conviendrait de ne pas négliger les méthodes classiques et le traitement d'association (opération plus télécuriethérapie — ou bien thérapeutique ultra-pénétrante).

Les auteurs donnent des indications au sujet de l'application générale des isotopes et insistent sur plusieurs points essentiels rentables de la recherche: le diagnostic précoce du cancer bronchique et l'angiocardiographie par isotopes, etc.

Ils mentionnent que, grâce à ces nouvelles voies, il est possible de ramener la quantité de rayons, lors de l'application d'isotopes dans le diagnostic, sensiblement au-dessous de la dose à laquelle il faut s'attendre dans l'exploration radiologique spéciale.

Chez les adolescents et les sujets d'âge viril, il est recommandé d'observer une réserve extrême lors de l'application de rayons ionisants.

Einleitung: *Seidlin, Marinelli und Oshry* haben als erste 1946 die erfolgreiche Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen mit Jod^{131} mitgeteilt. Diese elegante, ungemein eindrucksvolle, in günstigen Fällen auch alle Metastasen einbeziehende Form der Therapie des Schilddrüsenkrebses setzt sich nur sehr langsam durch. Sie ist einmal recht aufwendig, zum anderen machen die Sicherheitsmaßnahmen einige Schwierigkeiten. Vor allem aber ist ein hoher Prozentsatz der Schilddrüsenkrebse wegen fehlender Speicherung für die Therapie mit Jod^{131} nicht geeignet. Es ist zur Zeit noch nicht möglich, ein breitbasig fundiertes, abschließendes Urteil abzugeben. Das gilt um so mehr, als der Schilddrüsenkrebs zu den Tumoren gehört, bei denen man gelegentlich lange Zeit nur sehr geringe Progredienz oder gar auch spontanen Rückgang beobachten kann, die Beurteilung des therapeutischen Erfolges also besonders schwierig ist. Diese Sonderstellung der Schilddrüsentumoren ist schon von *Cohnheim* (1876), von *de Quervain u. a.* aufgezeigt worden. Wir fügen hier einen histologisch gesicherten Fall mit multiplen Metastasen ein, der ohne Therapie sehr viele Jahre unter unserer Kontrolle stationär blieb (s. u.). Derartige Fälle sind durchaus keine Rarität. In unserem Hamburger Material aus der Zeit *Sudecks,* der eine große Anzahl von Schilddrüsentumoren im Eppendorfer Krankenhaus konzentrierte, und in unserer Düsseldorfer Klinik war der Anteil der Fälle mit exquisit langsamem Wachstum beachtlich. Wenn wir hier über Jod^{131}-behandelte Fälle aus der Nachkriegszeit berichten, so vor allem deshalb, weil es sich um solche handelt, welche vor dem Einsetzen der Therapie mit Radiojod klinisch eine eindeutige starke Wachstumstendenz aufwiesen, die dann durch die genannte neuartige Therapieform gestoppt wurde. Gerade solche Fälle mit klinisch klar übersehbarem Verlauf vor und während der Behandlung und mit objektivierbaren klinischen Details sind für eine „vorläufige" Beurteilung über den Wert einer Therapie sehr wichtig.

Wir sind im Begriff, unser therapeutisches Vorgehen zu ändern, unsere Sicherheitsmaßnahmen zu verbessern und verweisen auf eine spätere ausführliche Publikation, welche unser gesamtes Beobachtungsmaterial an Schilddrüsentumoren und einige technische Einzelheiten in extenso berücksichtigen soll. Seit dem Zeitpunkt, in dem ausreichende Mengen Radiojod^{131} für die Krebsbehandlung vorhanden waren, verfügen wir über 34 getestete Fälle von Schilddrüsenkrebs, von denen wir hier im Interesse der Kürze nur wenige herausgreifen. Mit dieser kleinen Mitteilung möchten wir anregen, daß man sich in Deutschland mehr mit dieser Therapie beschäftigen sollte. Das den einzelnen Kliniken zugängliche Beobachtungsmaterial selbst in längeren Zeiträumen ist relativ gering. Auch die im internationalen Schrifttum fixierten Fälle sind zahlenmäßig klein, und es wird daher sehr lange dauern, bis man zu verbindlichen Empfehlungen mit statistischer Signifikanz im Hinblick auf die sehr vielen Details dieses neuen therapeutischen Weges kommen wird. Letzteres erscheint aus grundsätzlichen Erwägungen von großer Tragweite. Zwar handelt es sich in allen Ländern nur um wenige Fälle, aber diese neue Behandlung der Tumoren der Schilddrüse mit radioisotopem Jod^{131} zeigt, daß es prinzipiell möglich ist, therapeutisch brauchbare Anreicherungen von aktiven Isotopen in Tumoren zu erzielen. Bekannt ist die therapeutisch zwar zunächst nicht ausreichende Speicherung von P^{32} in vielen Tumoren. Wir verweisen hinsichtlich der Literatur auf Arbeiten aus dieser Klinik (auf *Knipping, Maurer, Niklas).*

Beachtenswert sind ferner einige etikettierbare chemische Körper mit einer gewissen Anreicherung in kernreichen Geweben, u. a. auch in Tumoren. In diesem Zusammenhang sind die Arbeiten von *Kögel* über die d-Aminosäuren in Tumoren interessant. Wir verweisen auf die Publikationen von *Herken u. a.* aus dieser Klinik.

Auf die hochinteressante Entwicklung der Behandlung von Schilddrüsentumoren mit radioaktivem Jod^{131} in den letzten beiden Jahrzehnten wollen wir nicht eingehen. Das Thema ist in den vorzüglichen Darstellungen von *Bansi*, von *Linder und Ruf* in *Schwiegk* „Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie" behandelt. Insbesondere weisen wir auf Arbeiten von *Rawson und Mitarbeitern*, von *Werner u. a.* hin.

Wir greifen aus unserem Material zwei durch Radiojod eindeutig günstig beeinflußte Schilddrüsenkarzinome heraus, sowie zwei weitere Kranke mit Schilddrüsentumoren, die kein Jod speicherten und mit Teleradium behandelt wurden.

Es kommt uns hier auf die **Diskussion einiger praktischer Gesichtspunkte** an, welche ganz allgemein die **Anwendung von radioaktiven Isotopen in der Klinik** betreffen.

Unser Arbeitskreis beschäftigt sich seit 1947/48 (damals als erste deutsche interne Klinik) mit der Anwendung von radioaktiven Isotopen in der Medizin. Unsere Ergebnisse haben wir in mehreren Veröffentlichungen mitgeteilt. Die Anwendung von radioaktiven Isotopen beim Kranken erfolgt mit großer Zurückhaltung und Vorsicht. Mit *Bennholdt-Thomsen* sind wir der Ansicht, daß man bei jungen Personen und erst recht bei Kindern ionisierende Strahlen soweit wie möglich vermeiden sollte, wenn es andere brauchbare Formen der Diagnostik und der Therapie gibt. Das gilt auch für die Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. Für die Diagnosestellung war uns in den vergangenen Jahrzehnten die Grundumsatzbestimmung eine wertvolle Hilfe, was man jetzt angesichts der Gefährdung jüngerer Menschen durch Radiojod nicht vergessen sollte. Gewiß ist die Strahlenempfindlichkeit der Meßgeräte gesteigert (Szintillationszähler) und damit die notwendige Menge radioaktiver Isotope in der Diagnostik vermindert worden. In der Addition der Testdosen bei wiederholten Kontrollen im Laufe der Jahre beim gleichen Kranken liegt aber eine Gefahr, die bei jungen Personen mit Hyperthyreosen zu äußerst sparsamer Anwendung des neuen Verfahrens zwingt. Auch bei älteren hyper- und hypothyreotischen Personen sollten wir, wie wir in der oben genannten resümierenden Arbeit gezeigt haben, nicht auf die Grundumsatzbestimmung verzichten. Die Diagnostik mit Jod^{131} und die Grundumsatztechnik ergänzen sich. Beim Schilddrüsenkrebs kommt aber ein ganz neuer Faktor zugunsten der Isotopenanwendung hinzu. Wir können mit Radiojod in einigen Fällen die Metastasen genau lokalisieren, und die Therapiesteuerung läßt sich dann erheblich verfeinern. Schließlich handelt es sich bei den Tumorkranken meist um ältere Personen, und man braucht bei der Dosierung im Hinblick auf die Strahlenbelastung nicht so ängstlich zu sein wie bei jungen Kranken. *Horst und Kuhlencordt* haben über wichtige neue Varianten der Diagnostik und der Therapie von Hyperthyreosen mit Hilfe von Radiojod ausführlich berichtet. Wir verweisen nachdrücklich auf diese wertvolle und instruktive Arbeit. *Scherer, Fiebelkorn und Göbel* haben neuerdings an Hand eines großen eigenen Materials die alten Therapieformen, d. h. die kombinierte Operations- und Bestrahlungstherapie, speziell die Hochvoltbestrahlung beim Schilddrüsenkrebs zusammengefaßt, die nach wie vor von der größten Bedeutung ist, weil eben nur ein gewisser kleiner Prozentsatz des Schilddrüsenkrebses, wie schon angedeutet und wie es auch unser Gesamtmaterial zeigt, Radiojod speichert und für die neue Behandlungsform in Frage kommt.

Wegen der Seltenheit der bösartigen Schilddrüsentumoren und unserer Zurückhaltung in der Anwendung radioaktiver Isotope bei jugendlichen Personen und wegen des großen Aufwandes der Isotopenanwendung in der klinischen Routinepraxis lag der Schwerpunkt der Arbeiten unseres Isotopenteams bisher vorwiegend in der tierexperimentellen medizinischen Grundlagenforschung. Bei einigen ganz speziellen Anwendungen verfolgten wir das Ziel, die allgemeine Krebsfrühdiagnose zu verbessern. Wir verweisen auf die von uns eingeführte Radiothorakographie mit Xenon, bei der man schon in vielen Fällen mit einer weitaus geringeren Strahlenbelastung des Patienten auskommt, als bei der gewöhnlichen Röntgendurchleuchtung. Die von uns zusammen von *Fucks, Neumann und Schumacher u. a.* in den letzten vier Jahren entwickelte Gammaretina hat eine in den Frühstadien des Bronchialkarzinoms leicht einzusetzende und die Kranken weniger strapazierende Isotopenbronchographie als Ziel und soll als Vorfeldmethode der klassischen Bronchographie ausgebaut werden. Einzelheiten über die Möglichkeiten einer weiteren Verbesserung der Auflösung (Zentrierung, Lichtleiter, Selenmosaikvakuumröhren usw.) finden sich in unseren speziellen Mitteilungen. Unsere Gammaretina strebt als Endziel eine „Isotopenangiokardiographie" an. Die prinzipielle Gangbarkeit dieses neuen Weges konnte von uns gezeigt werden (Abb. 1). Es ist zu erwarten, daß so die Angiokardiographie wesentlich risikoärmer und für den Kranken weniger unangenehm werden wird. Diese Arbeiten gaben uns zugleich den Anstoß zu versuchen, mit den oben genannten hochempfindlichen Methoden die Strahlendosis gegenüber der üblichen Röntgendiagnostik stark zu reduzieren. Neben diesen Bemühungen wurden die Schilddrüsenarbeiten, von gewissen methodischen Studien und den genannten kasuistischen Untersuchungen beim Schilddrüsenkrebs abgesehen, weniger forciert.

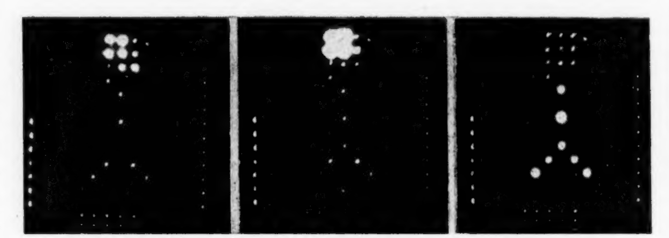


Abb. 1: Diese Abbildungen zeigen wie im Gegensatz zum Tattonement, durch die Retina, welche im Rahmen einer Zusammenarbeit der techn. Hochschule Aachen (Prof. Fucks, Obering. Schumacher, Oberarzt Liese) und dieser Klinik entsteht, auch das Bild bewegter Organe direkt und momentan aufgenommen wird. Man sieht kinematographisch das Blut erst im Herzen und dann in der kollabierenden Peripherie (untere Extremitäten)

Die hier **aus unserem Material herausgegriffenen Fälle** von Schilddrüsenkarzinomen waren entweder histologisch gesichert oder die Diagnose war durch die Existenz von Metastasen mit erheblicher Wachstumsneigung bzw. durch die Derbheit und die Verwachsenheit des Primärtumors mit der Umgebung eindeutig. Wir waren angesichts unserer eigenen früheren Beobachtungen von Schilddrüsenkrebsen mit extrem geringer Wachstumstendenz oder gar mit Spontanrückgang sehr skeptisch gegenüber den Publikationen über die Erfolge mit der Radiojodtherapie bei dieser Tumorform. Um so mehr waren einige Fälle für uns selbst von Gewicht, bei denen wir vor dem Einsetzen der Radiojodtherapie die intensive Wachstumsrate klinisch sicher beurteilen konnten.

Eindrucksvoll war die frappante Beeinflussung des destruktiven Wachstums und Besserung der Allgemeinsymptome wie Kachexie, subjektives Krankheitsgefühl nach der Radiojodtherapie. Die Druckschmerzhaftigkeit, das Beklemmungsgefühl am Halse bzw. im Thorax und das Wachstum der Metastasen gingen eindeutig zurück, nachdem andere Behandlungsformen vordem ohne Effekt waren. Es sei insbesondere auf den Fall Sch. verwiesen. Auch hier konnte man die Verkleinerung des Primärtumors manuell gut kontrollieren. Eine später auftretende Drüsenmetastase bildete sich unter erneuter Behandlung mit Jod^{131} zurück. Die Patienten kamen für eine lange Zeit in einen erträglichen Zustand. Die hier wiedergegebene Abb. 2 mit der Verteilung des Radiojods im Tumor und in den Metastasen sind Rasterbilder und keine Bilder mit der „Retina". Die letztere ist für $^1/_{20}$ sec. Direktbilder zur

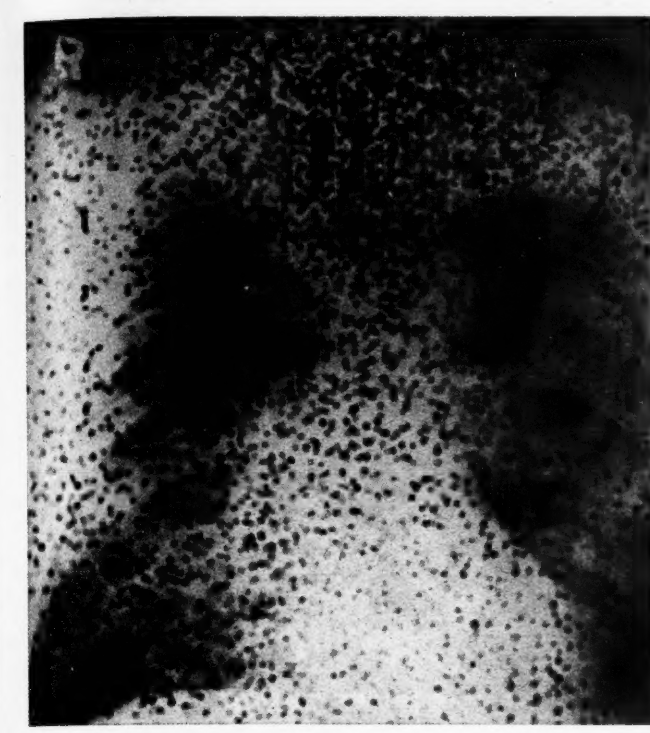


Abb. 2: Rasterbild einer Schilddrüsengeschwulst, überlagert mit dem zugehörigen Röntgenbild des Thorax. Die erhöhte Intensität greift bis tief in den Mittelfellschatten abwärts. Auch über den dichten Verschattungen der Lungenwurzeln, vor allem rechts und über der Verschattung des rechten Lungenunterfeldes. besteht eine erhöhte Strahlenintensität. Es handelt sich dabei um jodspeichernde Metastasen der Schilddrüsengeschwulst. (Nach Liese aus dieser Klinik)

Kinematographie bestimmt. Die Versuchsanordnung für das Rasterbild mit sehr viel größerem Zeitbedarf für das einzelne Bild ist leichter reproduzierbar.

Zur Kritik der therapeutischen Erfolge

Ein ungewöhnlicher Fall aus unseren Beobachtungen, den wir mehrfach kontrollieren konnten, sei hier wegen seiner Bedeutung für die Kritik der Therapie wiedergegeben.

Es handelt sich um eine 49jährige Patientin Käthe B.

A n a m n e s e : 1937 entwickelte sich bei der Patientin nach der 3. Geburt ein derber Knoten am Hals, und zwar am Rande des rechten Schilddrüsenlappens. Der Knoten wurde operativ entfernt. Innerhalb des folgenden Jahres kam es an der gleichen Stelle insgesamt fünfmal zu Rezidiven, die jedesmal chirurgisch angegangen wurden. In dieser Zeit deutliche Gewichtsabnahme. 1938 und 1947 Rö-Tiefenbestrahlungen der Schilddrüse. 1949 operative Entfernung eines Knotens am Schienbein. Die nun angefertigte Rö-Aufnahme ergab eine ausgedehnte Metastasierung über beiden Lungen. Rö.-Kontrolluntersuchungen bis 1957 ergaben keinen Anhalt für weitere Metastasierung, auch nicht während der folgenden Graviditäten, wobei die Patientin sich besonders wohl fühlte.

Leider speichert nur ein relativ kleiner Teil der Schilddrüsenkarzinome Jod in ausreichenden Mengen. Die Mehrzahl der Fälle kommt deswegen für eine Therapie mit radioaktivem Jod nicht in Frage. Auch bei unseren Kranken war das Verhältnis von jodspeichernden und nicht speichernden Schilddrüsenkarzinomen ähnlich wie bei den amerikanischen Autoren *Rawson, Rall und Peacock.* Insgesamt nehmen von allen Schilddrüsenkarzinomen nur etwa 50% Jod auf. Dieser Jodeinbau beträgt bei der überwiegenden Zahl der Schilddrüsenkarzinome nur ein Bruchteil der Menge, die normales Schilddrüsengewebe speichert, so daß insgesamt nur etwa 10—15% der Schilddrüsenkarzinome für die Behandlung mit Radiojod in Frage kommen.

Bei den Patienten, die keine für die Therapie mit radioaktivem Jod ausreichende Speicherung zeigen, versuchen wir durch Gabe von Thiourazil mindestens über 8 Wochen die Jodaffinität der Metastasen zu steigern, nachdem möglichst vorher die gesamte Schilddrüse einschließlich des Primärtumors operativ entfernt wurde. *Rawson* gibt an, daß es ihm gelang, auf diese Weise bei 2 von 26 Fällen eine ausreichende Jodspeicherung zusätzlich zu erreichen.

Wir fügen an dieser Stelle den Krankheitsverlauf von einigen mit radioaktivem Jod behandelten Patienten ein.

Maria R., 45 Jahre alt.

A n a m n e s e : Vor 20 Jahren entwickelte sich langsam ein Knoten im rechten Schilddrüsenlappen. 1955 setzte plötzlich ein massives Wachstum dieses Knoten ein. Es kam zu einer starken Anschwellung des Halses verbunden mit Druck- und Schluckbeschwerden. Die Patientin fühlte sich schwer krank.

Im März 1956 bemerkte die Patientin einen weiteren Knoten an der rechten Halsseite. Anfang Mai Einweisung in unsere Klinik.

Nach vorheriger Testung und Bestimmung der Aktivitätsverteilung im Bereich der Schilddrüse und des Tumors wurde am 28. 8. 1956 200 mC Jod[131] gegeben. Nach 2 bis 3 Monaten ging der Tumor deutlich zurück. Patientin fühlte sich sehr wohl.

Im Januar 1957 erneute Einweisung wegen unbestimmter Beschwerden mit Völlegefühl, Abgeschlagenheit usw. Die Grundumsatzbestimmung ergab einen Wert von 19%.

Nach Gabe von Thyroxin wieder Wohlbefinden, Einstellung auf Grundumsatz.

Emilie F., 61 Jahre alt.

A n a m n e s e : 1952 bemerkte Patientin, daß der Hals dicker wurde. Es traten zunehmend Schluckbeschwerden und Heiserkeit auf. Anfang 1952 wurde operativ ein Tumor des rechten Schilddrüsenlappens mit Einschluß des Drüsenkörpers entfernt.

Die histologische Untersuchung der Geschwulst ergab: Malignes Adenom mit differenzierter Zellstruktur.

Ende des Jahres bildete sich an der rechten Halsseite erneut ein Tumor, der bei Einweisung in unsere Klinik pflaumengroß war.

Die Jodtestung ergab eine für die Jod[131]-Therapie ausreichende Speicherung (54% nach 24 Std.). Nach einmaliger Gabe von 150 mC Jod[131] im November 1952 bildete sich in den folgenden Wochen der Tumor deutlich zurück, das Allgemeinbefinden besserte sich. Patientin nahm an Gewicht zu.

Bei einem erneuten Jodtest im Juni 1954 fand sich keine Jodspeicherung mehr im Bereich des Halses. Patientin befindet sich bis heute im guten Allgemeinzustand.

Auguste Sch., 61 Jahre alt.

A n a m n e s e : Vor ungefähr 15 Jahren bildete sich an der linken Halsseite ein Knoten, der jahrelang stationär blieb und vor 2 Jahren auffällig größer wurde. Patientin nahm zusehends ab. April 1954 wird sie im kachektischen Zustand in die Klinik eingeliefert.

Es findet sich jetzt eine erhebliche Vergrößerung beider Schilddrüsenlappen. Die Schilddrüse ist hart und derb und mit der Umgebung verwachsen. Außerdem tastet man an der linken Halsseite einen kirschgroßen, derben Knoten (Metastase).

Die Rö.-Untersuchung der Lunge ergab eine Metastasierung an mehreren Stellen.

Bei der histologischen Untersuchung fand sich ein Adenokarzinom mit noch relativ guter Differenzierung. Der Jodtest ergab für die tumorös veränderte Schilddrüse eine Speicherung von 49% nach 24 Std. Auch für die Lungenmetastasen konnte eine Jodspeicherung nachgewiesen werden. Nach 96 Std. waren etwa 30% der zugeführten Testmenge Jod[131] durch den Urin wieder ausgeschieden.

Die Patientin erhielt im Mai 1954 eine therapeutische Dosis 150 mC Jod 131.

Obwohl der Hals nicht wesentlich dünner wurde, besserte sich das Allgemeinbefinden, so daß die Patientin schließlich zu Fuß zu den achtwöchentlichen Kontrolluntersuchungen erscheinen konnte.

Anfang 1955 trat eine Drüsenschwellung an der rechten Halsseite auf.

Auch diese Drüsenmetastase zeigte wieder eine gute Jodspeicherung, so daß im Februar 1955 erneut 200 mC Jod[131] gegeben wurden.

Patientin ist bis heute in einem relativ guten Zustand. Die Lungenmetastasen zeigen bei wiederholten Kontrollen keine Wachstumstendenz.

In den ersten Tagen nach der Verabreichung der therapeutischen Dosis des radioaktiven Jods [131] gaben die Patienten vereinzelt Beschwerden im Sinne eines Strahlenkaters an.

Diese A l l g e m e i n s y m p t o m e können bei extrem geschwächten Tumorkranken so ausgeprägt sein, daß man die Radiojodtherapie in solchen Fällen nicht recht wagen mag. Bei hoher Dosierung muß man gelegentlich mit der Möglichkeit des Auftretens eines Glottisoedems rechnen. Bei rechtzeitiger Erkennung und entsprechender Behandlung lassen

sich solche Komplikationen beherrschen (eventuell Aufteilung der Dosis). Ernsthafte Nebenwirkungen von seiten der Speiseröhre oder von seiten der ableitenden Harnwege konnten nicht beobachtet werden. Die Beeinflussung des Blutbildes war in den ersten Tagen in der Regel nachweisbar und äußerte sich in einem Absinken der Leukozyten vorwiegend der Lymphozyten und im geringeren Maße der Erythrozyten. In der Regel nahm das Absinken der Blutelemente aber keine bedenklichen Ausmaße an. Nach 8 bis 14 Tagen wird im allgemeinen ohne besondere Behandlung eine zufriedenstellende Restitution erreicht. Hypothyreotische Psychosen, Myopathien, polyarthritische Erscheinungen, wie wir sie früher bei schneller Reduktion der Schilddrüsenfunktion gesehen haben, waren bei den bisher behandelten Fällen auch andeutungsweise kaum vorhanden.

Ausfälle von seiten der Epithelkörperchen wurden nicht beobachtet.

Über die Behandlung und Einstellung der resistierenden hypothyreotischen Zustände hatten wir aus der Zeit der *Sudeck*schen operativen Totalresektion einige Erfahrungen. Wenn man ein Optimum an Leistungsfähigkeit und gutes Allgemeinbefinden erzielen will, muß man auf den Sollumsatzwert mit Schilddrüsentrockensubstanz (Inkretan) genau einstellen, im Laufe der nachfolgenden Jahre mehrfach kontrollieren und eventuell entsprechend korrigieren (siehe frühere Publikationen).

Die exakte **Dosierung** von radioaktivem Jod ^{131} bei den Schilddrüsenerkrankungen ist ein sehr schwieriges Problem, ob man nun die Dosis in mikro-Curie pro Gramm festlegt oder aber die Dosis nach r. e. p. berechnet.

Nähere Angaben und diesbezügliche Formeln finden sich bei *Clark, Werner, Rawson und* im deutschen Schrifttum in der Arbeit von *Oeser und Mitarbeitern.*

Besonders beim metastasierenden Schilddrüsenkarzinom ist das Gesamtgewicht nur in grober Annäherung zu schätzen, und es hat keinen Zweck, sich Illusionen in bezug auf die Genauigkeit hinzugeben. Wir benützen für den Routinebetrieb zur Berechnung die von *Blomfield* angegebene Formel

$$D = C \frac{a.\,T.\,E.}{M}$$

wobei D = Dosis in r. e. p. ist.
a = verabfolgte Menge Jod^{131} in mC
T = Jodaufnahme in % der zugeführten Menge
E = effektive HWZ in Tagen
M = Schilddrüsengewicht in g
C = 200

Da schon die Bestimmung des Gewichtes des Karzinomgewebes einer ernsthaften Kritik nicht standhält, ist die mit einer mathematischen Formel berechnete Dosis mit Vorsicht zu betrachten.

Die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der Krebszellen ist auch beim jodspeichernden Schilddrüsenkarzinom ein Faktor, der bis jetzt noch nicht erfaßt werden kann.

Vor der Therapie muß in jedem Fall eine gute Jodspeicherung des Krebsgewebes nachgewiesen werden, damit ein ausreichender therapeutischer Effekt erzielt wird, aber auch, um die Gesamtkörperbestrahlung möglichst klein zu halten.

Bei multiplen Metastasen ist vor allem die Bestimmung der Jodausscheidung im Urin ein wichtiger Hinweis, ob ausreichend Jod retiniert wird. Nach 96 Stunden dürfen höchstens 30% der Testdosis ausgeschieden sein, falls eine Therapie noch erfolgreich sein soll. Des weiteren muß nach der Testung täglich der Blutspiegel bestimmt werden. Die Therapiedosis sollte dann so gewählt werden, daß ein Wert von 1 mC Jod^{131} pro 1 Liter Blut nicht wesentlich überschritten wird.

Die Dosisberechnung bei der Hyperthyreose ist mit nicht ganz so großer Fehlerbreite behaftet, da das Schilddrüsengewicht mit Hilfe der Palpation, Rö-Aufnahme, Iso-Impulskarte und eventuell durch Übertragung auf ein Plastilinmodell genauer zu bestimmen ist.

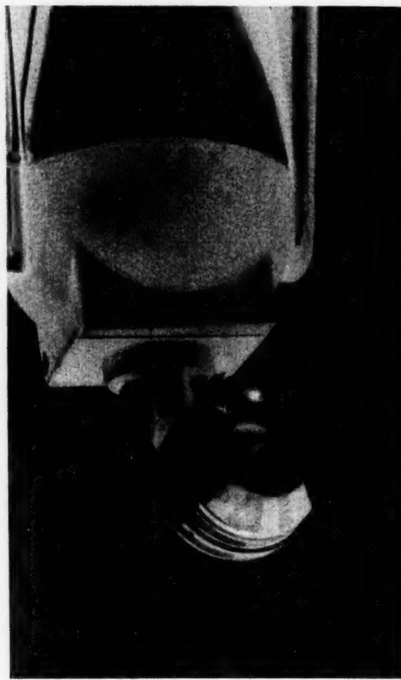


Abb. 3: Bestrahlungsgerät der Anlage für Teleradiumtherapie der Kölner Universitätskliniken

Bei den malignen Schilddrüsentumoren, die nicht ausreichend Jod speichern, wenden wir die **Teleradiumtherapie** an (Radiumkanone). Auf die Vorteile der Teleradiumbehandlung gegenüber der üblichen Rö-Bestrahlung haben wir an anderer Stelle hingewiesen *(Kutzim und Mitarbeiter).*

Wir verabfolgen in der Regel eine Tumordosis von 6000 r in etwa 4—5 Wochen. Je nach der Größe des Tumors wählen wir 3—8 Bestrahlungsfelder. Im Vergleich zur Rö-Therapie gelingt es, eine um ungefähr 50% größere Dosis an den Herd zu bringen. Die Strahlendermatitis ist trotz dieser großen Dosis geringer. Außerdem ist die Reaktion in Trachea und Ösophagus gegenüber der Rö-Bestrahlung deutlich vermindert.

Wegen der Härte der Strahlung bei der Teleradiumtherapie — die maximale Energie der Gammastrahlung beträgt 2,5 MeV — ist das Risiko der Knorpelnekrose der Trachea um ein mehrfaches kleiner als bei der Rö-Therapie.

Hierzu einige Beispiele:

Josephine R., 59 Jahre alt.

Anamnese: Bei der Patientin wurde 1941 eine operative Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe durchgeführt.

Im Januar 1953 begab sich die Patientin wegen Gallenblasenentzündung in ärztliche Behandlung.

Infolge dieser Erkrankung sei es zu einem starken Verlust des Körpergewichts gekommen, so daß ihr eine Schwellung an der rechten Halsseite auffiel, die sie bis dahin nicht bemerkt hatte. Die auswärts durchgeführte Probeexzision ergab eine Struma maligna mit deutlicher Zellmetaplasie. Bei der Einweisung in unsere Klinik im März 1954 fand sich im Bereich der lateralen Partie beider Schilddrüsenlappen je ein derber, indolenter, hühnereigroßer, mit der Umgebung verbackener Tumor.

Beim Radiojodtest konnte keine ausreichende Speicherung nachgewiesen werden. Da wegen der Ausdehnung des Tumors eine Radikaloperation nicht mehr durchführbar war, wurde Anfang April 1954 die Teleradiumtherapie eingeleitet. Bestrahlungsdauer 4 Wochen. Tumordosis 5600 r. Insgesamt 6 Bestrahlungsfelder.

Fast vollkommene Rückbildung des Tumors bereits während der Bestrahlung.

Bis heute relativ gutes Allgemeinbefinden. Bisher kein Anhalt für Rezidiv.

Katharina W., 73 Jahre alt.

Anamnese: Soweit Patientin sich erinnern kann, bildete sich vor 24 Jahren langsam ein Knoten im Bereich des rechten Schilddrüsenlappens.

Im März 1954 erfolgte Einweisung in unsere Klinik zwecks Radiojodbehandlung, da wegen des hohen Alters und des schlechten Allgemeinzustandes eine Radikaloperation chirurgischerseits abgelehnt wurde.

Es fand sich ein derber, gänseeigroßer Knoten im Bereich des rechten Schilddrüsenlappens, der bei dem Jod[131]-Test eine minimale Speicherung zeigte.

Die Teleradiumtherapie wurde von 3 Feldern aus durchgeführt, wobei eine Tumordosis von etwa 6000 r erreicht wurde. Bestrahlungsdauer 4 Wochen.

Der Tumor bildete sich bis auf einen kleinen Bezirk gut zurück.

Die Anwendung offener, radioaktiver Substanzen in Mengen, wie sie für die Therapie der Schilddrüsenkarzinome mit Jod[131] benötigt werden, verlangt eine besondere Schulung des Personals.

Einmal ist hier eine Strahlenexposition von außen gegeben — im wesentlichen durch die durchdringenden γ-Strahlen — zum anderen durch das gefährlichere Eindringen des radioaktiven Isotops in den Körper auf dem Mund- oder Luftwege und eventuell durch die Haut *(Kutzim)*. Die Unterbringung der Patienten in Einzelzimmern mit Wänden, die einen ausreichenden Strahlenschutz gewährleisten, ist zweckmäßig. Die befriedigende Beseitigung der Fäkalien solcher Patienten ist ein dringendes Problem, das nur durch Einrichtung einer speziellen Klärgrube mit mehreren Kammern zu lösen ist, in denen die Aktivitäten bis zum Abklingen der Strahlung gespeichert werden.

Eine fortschreitende automatische Registrierung der Radioaktivität der Abwässer sollte zur weiteren Sicherheit eingebaut werden.

Im Augenblick behelfen wir uns bei der Beseitigung der radioaktiven Exkremente mit einem Provisorium.

Wir danken Herrn Dr. Liese, Frl. Dr. Wilbert und Herrn Dr. Gerbaulet für die freundliche Unterstützung.

Schrifttum: 1. Bansi, H. W.: In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie von H. Schwiegk, Springer Verlag (1946). — 2. Clark, D. E., Rule, J. H., Trippel, O. H. u. Cofrin, D. A.: J. Amer. Med. Ass. 150 (1952), S. 1269. — 3. Cohnheim, J.: Virchows Arch. path. Anat., 68 (1876), S. 547. — 4. Fucks, W., Knipping, H. W., Liese, E. u. Budde, W.: Zschr. Naturforsch., 11 b (1956), S. 142. — 5. Horst, W. u. Kuhlencordt, F.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 399. — 6. Knipping, H. W., Maurer, W. u. Niklas, A.: Dtsch. med. Wschr., 77 (1955), S. 1373. — 7. Kutzim, H.: Arch. klin. exper. Dermat., 203 (1956), S. 323. — 8. Kutzim, H. u. Klese, P.: Strahlentherapie, 93 (1954), S. 389. — 9. Lindner, F. u. Ruf, F.: In: Künstliche radioaktive Isotope . . . 10. Oeser, H., Billion u. Mehl, H. G.: Ebenda. — 11. de Quervain, F.: Schweiz. med. Wschr. (1923), S. 504. — 12. Rawson, R. W., Rall, J. E. a. Peacock, W.: J. Clin. Endocrin., 11 (1951), S. 1128. — 13. Rawson, R. W.: In: The Thyroid by Werner, S. C. Hoeber-Harper-Verlag, New York (1955). — 14. Scherer, Fiebelkorn, Göbel: Strahlentherapie. 100 (1956), S. 34. — 15. Seidlin, S. M., Marinette, L. D. a. Oshry, E.: J. Amer. Med. Ass., 132 (1946), S. 838. — 16. Werner, S. C., Quimby, E. H. a. Schmidt, C.: Radiology, 51 (1948) S. 564.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. H. W. Knipping und Priv.-Doz. Dr. med. H. Kutzim, Köln-Lindenthal, Med. Univ.-Klinik, Lindenburg.

DK 616.44 - 006.6 - 085.849.7

Aus dem Hafenkrankenhaus, Hamburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. *Gerhard Küntscher*)

Kann die Rickersche Lehre noch Richtlinie für die Frakturbehandlung sein?

von G. KUNTSCHER

Zusammenfassung: Es lassen sich vielerlei Beweise dafür erbringen, daß die Kallusbildung ein Entzündungsvorgang ist. Für die Entzündung ist die *Ricker*sche Lehre aber nicht mehr haltbar. Die theoretischen Schlußfolgerungen, die aus ihr für die Frakturbehandlung gezogen werden, sind daher abzulehnen. Sie haben sich bereits aus der praktischen Erfahrung mit der Marknagelung heraus als unrichtig erwiesen.

Summary: There are many proofs that the formation of callus is an inflammatory process. However, Ricker's theory can no longer be recognized for the inflammation. Theoretical conclusions, which can be drawn from this in regard to the therapy of fractures must, therefore, be rejected. This was already proved by practical experiences with the intramedullary fixation by pins.

Résumé: Les preuves ne manquent pas que la formation du cal constitue un processus inflammatoire. Toutefois, la doctrine de *Ricker* n'est plus soutenable pour l'inflammation. Il convient par conséquent de rejeter les conclusions théoriques que l'on en tire pour le traitement des fractures. De l'expérience pratique acquise avec le clouage médullaire, elles se sont révélées inexactes.

Die Untersuchung der **Vorgänge bei der Knochenbruchheilung** ist Grundlagenforschung. Ihre Ergebnisse müssen die Richtlinien für die Knochenbruchbehandlung sein. Nun aber besteht kein Zweifel mehr, daß der biologische Vorgang, der sich im Bruchspalt abspielt, echte Entzündung ist. Schon lange ist bekannt, daß sich die alten klassischen Zeichen der Entzündung von *Galen und Celsus* auch bei der Fraktur finden, nämlich Rubor, Dolor, Calor und Functio laesa. Aus sehr genauen und sorgfältigen Untersuchungen zahlreicher Autoren *(Hoffmeister, Häbler, Goetze, Annersten u. a.)* wissen wir auch, daß sich im Anfang der Frakturheilung eine Säuerung des Gewebes nachweisen läßt, die dann später in eine alkalische Phase mit beginnender Kalkeinlagerung umschlägt. Dieselben Verschiebungen des Ionenmilieus finden wir aber auch bei der Entzündung *(Schade)*. Verf. konnte in zahlreichen Versuchen nachweisen, daß sich durch experimentell erzeugte Entzündung des Knochens Kallus beinahe in beliebiger Menge erzeugen läßt, und daß dieser Kallus sich in keiner Weise vom Frakturkallus unterscheidet. Dies gilt sowohl für das röntgenologische Bild wie auch für die zeitliche Dauer der Entwicklung und schließlich auch für die mechanischen Eigenschaften des erzeugten Kallus. Dabei ist es gänzlich gleichgültig, auf welche Art und Weise die Entzündung hervorgerufen wird. Immer ist die Reaktion dieselbe, ob nun ein mechanischer, chemischer, thermischer, toxischer oder allergischer Reiz angewendet wird. Ohne Entzündung gibt es keinen Kallus! Beim Knochenbruch liegt in der Hauptsache eine chemische Entzündung zugrunde. Durch das Trauma entstehen Nekrosen entweder durch direkte Zerstörung von Zellen oder durch nachträgliches Absterben derselben infolge Zerreißung von Blutgefäßen. Hierdurch werden zahlreiche Zellzerfallsprodukte frei, die die Entzündung verursachen.

Ein weiterer Beweis für die entzündliche Natur des Frakturkallus ist schließlich der Einfluß entzündungshemmender Hor-

mone auf die Frakturheilung. Sie verhindern die Kallusbildung.

Nach der Theorie von *W. E. Ehrich* ist der Entzündungsvorgang als ein mehrphasisches Geschehen aufzufassen. Es tritt zunächst eine Störungsphase auf, der eine Überwindungsphase folgt. Hier schließt sich die Anpassungsphase an mit dem Ausgang in eine Heilungsphase. Dabei laufen diese Phasen vielfach gleichzeitig nebeneinander her, und die Übergänge zwischen den Phasen sind fließend. All diese Phasen sehen wir aber ganz deutlich auch bei der Kallusbildung.

Daß das Geschehen bei der Knochenbruchheilung ein Entzündungsvorgang ist, können wir also beim Knochenbruch als eine durch vielerlei Beweise gesicherte Tatsache hinnehmen. Wir haben damit endlich die feste Grundlage für die Betrachtung der Vorgänge bei der Bruchheilung, vor allem aber auch die Richtschnur für unser therapeutisches Handeln.

So etwa, wenn die Frage beantwortet werden soll, welche Mittel die Kallusbildung fördern. Dann ist die Antwort sehr einfach gegeben: alle Mittel, die eine Entzündung hervorrufen, können dies bewirken. Dabei ist aber gleich hervorzuheben, daß wir heutzutage zu der Ansicht gekommen sind, daß es das beste ist, die Fraktur mit möglichst geringer Kallusbildung zu heilen *(Danis, Dejardin, Verf. u. a.)*, und daß die Freude und der Stolz eines Chirurgen, einen Bruch mit einer gewaltigen Kallusmasse geheilt zu haben, unberechtigt ist. Denn ein solcher Riesenkallus ist nur der Beweis, daß sich eine starke Entzündung abgespielt hat. Dies bedeutet aber eine heftige Schädigung der umgebenden Weichteile. Nach den Untersuchungen von *Schade* bedeutet jede Erhöhung der Azidität in Bindegewebskulturen eine starke Proliferation. Wir müssen daher annehmen, daß auch im Körper die örtliche Säuerung infolge der Entzündung eine starke Wucherung der mesenchymalen Zellen in den Gewebsspalten verursacht. Im Bruchspalt ist dies erwünscht, denn diese Zellen werden später zu Knochen induziert *(Levander)* (falls sie nicht vorher durch mechanische Kräfte oder andere Noxen zerstört werden). Für die Sehnenscheiden, Gelenkkapseln usw. bedeutet es aber die mehr oder weniger starke Versteifung.

Diese jugendlichen Bindegewebszellen sind aber auch gegen jede Form der mechanischen Beanspruchung außerordentlich empfindlich. Sie werden sowohl durch Druckkräfte zerquetscht als auch durch Zug- und Schubkräfte zerrissen, weil sie keinerlei mechanische Widerstandsfähigkeit haben. Dieses mechanische Moment ist natürlich streng zu trennen von dem bisher erörterten Problem der Kallusentstehung und -erzeugung. Es steht in theoretischer Beziehung an zweiter Stelle. Die Bindegewebsproliferation im Bruchherd wird unweigerlich zu Knochen, wenn sie nicht durch irgendwelche Schädigung: entzündliche, chemische oder mechanische, zerstört wird. Das mechanische Moment bestimmt also das weitere Schicksal der Kalluszelle. Es entscheidet die Frage, ob der Kallus zur knöchernen Brücke oder zum Pseudarthrosenspalt wird. In der Knochenbruchbehandlung muß es daher die erste Stelle einnehmen. Wenn es uns gelingt, im Bruchspalt oder in der Osteotomiewunde nach *Böhlers* Grundsatz eine vollständige und für die ganze Dauer der Heilung wirksame Ruhigstellung zu erzielen, ist damit auch die knöcherne Überbrückung absolut garantiert, dies ist aber oft nicht leicht zu erfüllen! Die Ruhigstellung muß möglichst bis in die Größenordnung der Kalluszelle, also bis in den mikroskopischen Bereich hineinreichen; auch die feinsten Wackelbewegungen müssen ausgeschaltet werden! Um die Kallusentstehung brauchen wir uns nicht zu sorgen, da die Entzündung durch das Frakturereignis oder durch operativen Eingriff stets ausreichend ist.

Die Betrachtung des Geschehens bei der Frakturheilung auf der gesicherten Basis des Entzündungsvorganges erlaubt es nun auch, die Frage zu beantworten, ob die **Rickerschen Anschauungen** Richtschnur für die Frakturbehandlung sein können, wie dies *Schaefer* als Schüler *Rickers* seit vielen Jahren in zahlreichen Arbeiten und Vorträgen vorgeschlagen hat. Viele Kliniker und Pathologen stehen noch auf dem Standpunkt der von *Ricker* entwickelten Lehre, daß die bei der Entzündung auftretenden Kreislaufveränderungen durch Nervenreizung verursacht sind. Sie werden in drei verschiedene Phasen der Fluxion, Ischämie und Peristase eingeteilt. Die beiden ersten Phasen sollen auf aktiver Vasomotion beruhen, die letztere hingegen auf Lähmung der terminalen Gefäße. Das, was *Ricker* für die Entzündung annimmt, erkennt *Schaefer* auch bei der Heilung des Knochenbruches als das entscheidende. Nach seiner Ansicht entsteht an den Bruchflächen eine Erregung der Kapillaren. Der Grad der Durchblutungsänderung entscheidet nun, welche Gewebsart sich im Bruchspalt und seiner Umgebung entwickelt. Bei mittlerer Durchblutung soll Bindegewebe entstehen, und ebenso entwickeln sich, entsprechend den verschiedenen Durchblutungsformen, die verschiedenen Arten des weichen und des harten Kallus. Die Versteifung, also die Entwicklung von Bindegewebe in den Weichteilen, soll entsprechend ebenfalls durch den mittleren Durchblutungsgrad verursacht sein.

Die Auffassung von der grundlegenden **Bedeutung der Durchblutungsänderung** führt zu sehr einschneidenden Schlußfolgerungen in der praktischen Behandlung. Sie führt zu extrem langer Bettruhe, z. B. bei Fersenbeinbrüchen zu 14 Wochen bei Hochlagerung. Das Aufstehen im Gehgipsverband wird ebenfalls für schädlich gehalten. So schreibt *Schaefer* zum Termin des Aufstehens: „Nicht die Tatsache, daß der Bruch fest geworden ist, bildet die Indikation, sondern die Durchblutung. Der Termin liegt später als das Festwerden." Diese Frage ist aber nun längst schon durch die Praxis entschieden, insofern als durch Beobachtung und umfangreiche Statistiken, hier seien nur die Namen von *Grießmann, Reich, Junge, Maatz u. a.* genannt, einwandfrei bewiesen ist, daß bei wirklich einwandfreier Ruhigstellung des Bruchspaltes die frühzeitige oder sogar sofortige Bewegung und Belastung keinerlei nachweisbare Schäden mit sich bringt. Sogar die sonst stets auftretenden, hartnäckigen Kreislaufstörungen, wie etwa die Ödeme nach der Unterschenkelfraktur, die wir mit der Ruhigstellung im Gips sonst stets beobachten, werden vermieden, wenn frühzeitiges Aufstehen erfolgt. Die Ruhigstellung des Knochenbruches selbst muß allerdings eine absolut sichere und vollständige sein. Denn sonst kommt es durch Reibung der Bruchstücke gegeneinander zu einer vermehrten Entzündung. Ein ideales Mittel zu einer solchen Ausschaltung aller mechanischen Kräfte ist die vorschriftsmäßig ausgeführte **Marknagelung.** Mit ihr läßt sich einwandfrei zeigen, daß Frühbewegen und Frühbelasten bei der Fraktur nicht schädlich sind, sondern im Gegenteil den allergrößten Nutzen bringen, sofern — um es noch einmal zu betonen — mit dem Nagel wirklich eine absolute Ruhigstellung, d. h. eine stabile Osteosynthese der Fraktur erzielt wurde. Dies ist nur unter Verwendung eines genügend kräftigen Nagels, der sich genügend fest elastisch in der Markhöhle verklemmt, möglich.

Häufig kann dieses nun allerdings erst durch perkutanes Aufweiten der Markhöhle mit dem langen Markhöhlenbohrer erzielt werden. Daß eine absolut stabile Osteosynthese überhaupt möglich ist, wird von vielen Autoren bestritten. Daß sie aber tatsächlich existiert, beweisen die zahlreichen Fälle von Marknagelung, bei denen sich der Nagel in beiden Bruchstücken so fest verklemmte, daß er bei weiterem kräftigen Einschlagen die Fragmente auseinandertreibt. Bei diesen „unbeabsichtigten Verlängerungen" erfolgt die knöcherne Heilung in derselben Weise, als ob die Bruchstücke sich eng berühren.

Die Bewegung des Blutes in den Venen wird bekanntlich durch die Muskelaktion in unerhörter Weise beschleunigt, und das bedeutet auch einen rascheren Abtransport der Zerfallprodukte, die die Entzündung beim Knochenbruch ver-

ursachen, der ja gar nicht anders als auf dem Blutwege möglich ist. Damit wird auch die Schädigung der Weichteile in der Nähe der Fraktur vermieden oder möglichst klein gehalten. Praktisch sehen wir auch nach der Marknagelung bei frühzeitiger aktiver Bewegung keine Versteifungen der Gelenke, keine Schädigung des Bandapparates und auch keine Störung des örtlichen Kreislaufes. Die stabile Osteosynthese mit dem Marknagel ist uns in vielen Fällen ein unersetzliches experimentelles Hilfsmittel zum Ausschalten des mechanischen Momentes beim Studium der Heilungsvorgänge im Bruchspalt. Sie dient aber auch zum Studium eben dieses mechanischen Momentes selbst, der Erforschung des Einflusses der mechanischen Kräfte auf die Kallusbildung und -entwicklung. Sie gibt aber eben auch, gewissermaßen unter reinen Versuchsbedingungen, die Möglichkeit, den Einfluß des frühzeitigen Bewegens und Aufstehens genau zu studieren. Das Ergebnis ist, um es noch einmal zu betonen, einwandfrei, daß keinerlei Schäden weder am Kallus noch an der Extremität nachzuweisen sind, und daß insbesondere die aus der *Ricker*schen Lehre zu folgernden Störungen nicht auftreten.

Zum Teil geht dies auch schon aus den alten Erfahrungen mit der funktionellen Bruchbehandlung von *Lucas Championnière* hervor. Ein eingekeilter Bruch, der ohne jede Schienung von Anbeginn an mit aktiver Bewegung behandelt werden kann, ergibt die allerbesten Resultate. Mit ausgezeichnetem funktionellem Ergebnis heilen bekanntlich auch die Frakturen in freier Wildbahn. Ein Tier kann sich eine solch lange Ruhe keineswegs leisten. Es verhungert oder fällt seinen Feinden zum Opfer. Eine lange Fixierung ist etwas Unnatürliches, man könnte beinah sagen „Unphysiologisches". Nun wird man allerdings einwenden, daß auch die Entzündung Ruhe braucht, daß z. B. bei einem kleinen Abszeß am Unterschenkel Bettruhe und das Anlegen einer Schiene äußerst zweckmäßig ist. Hierzu ist zu sagen, daß bei einer Infektion ganz andere Grade der Entzündung vorliegen. Kein Chirurg würde einen kleinen Abszeß bis zu 12 Wochen nach der Entzündung mit Bettruhe und Schienung behandeln.

Zur Beantwortung der **Frage der Schädlichkeit des frühzeitigen Bewegens** kann schließlich die Marknagelung noch einen weiteren Beitrag liefern, und zwar diesmal bei ihrer unvorschriftsmäßigen Anwendung. Wenn nämlich — wie es leider häufig geschieht — ein viel zu dünner Nagel verwendet wird, so kommt es bei frühzeitiger intensiver Bewegung wohl zur Pseudarthrose, nicht aber zu irgendwelchen klinisch nachweisbaren Weichteilschäden. Selbst das Unterschenkelödem tritt nicht auf. Die Patienten klagen lediglich über Schmerzen in der Bruchstelle. Dieser Zustand ist ohne Eröffnung der Pseudarthrose, lediglich durch Einführen eines kräftigen Nagels leicht zu beheben. Es bleibt kein Dauerschaden zurück. Wird aber ganz unvorschriftsmäßig vorgegangen und zusätzlich zu dem viel zu dünnen Marknagel noch ein Gipsverband angelegt, so erscheinen nun auch die Weichteilschäden mit Versteifungen, Ödemen usw. Manchmal wird dabei nicht einmal die Pseudarthrose verhindert. Dann ist durch den gezeigten Vorgang des Nagelwechsels zwar die Pseudarthrose ohne weiteres zu beseitigen; die Wiederherstellung der Weichteile aber kostet viel Geld, Mühe und Zeit und gelingt dazu oft nur unvollkommen.

Schließlich ist die Anwendung der *Ricker*schen Lehre für die Prinzipien der Frakturbehandlung auch aus theoretischen Gründen abzulehnen. Ihre Anwendung auf die Geschehnisse des Entzündungsvorganges ist längst unhaltbar geworden! So schreibt *W. E. Ehrich:* „Die entzündliche Hyperämie wurde von *Ricker* bekanntlich in drei von ihm als Fluxion, Ischämie und Peristase bezeichnete Phasen eingeteilt. Die Fluxion und Ischämie beruhten nach seinen Beobachtungen auf aktiver Vasomotion, die Peristase hingegen auf Lähmung der terminalen Gefäße. Nun ist aber, wie seit der Jahrhundertwende bekannt ist, die entzündliche Hyperämie dadurch gekennzeichnet, daß die Gefäße auf Nervenreize nicht mehr ansprechen, sie also gelähmt sind. Es kann deshalb gar nicht scharf genug betont werden, daß nur die von *Ricker* als Peristase bezeichnete Störung als entzündlich aufgefaßt werden kann, die von ihm als Fluxion und Ischämie bezeichneten Phasen hingegen mit Entzündung überhaupt nichts zu tun haben, sondern dem entsprechen, was von den Physiologen als Vasodilatation und Vasokonstriktion bezeichnet wird."

Bezüglich der Entstehung der entzündlichen Kreislaufstörung bekennen sich auch heute noch viele Kliniker und Pathologen zu der zuletzt von *Ricker* vertretenen Lehre, daß sie auf Nervenreizung zurückzuführen sei. Und doch war schon *v. Recklinghausen* bekannt, daß sich auch gelähmte Gewebe entzünden können.

Daß die *Rickersche Lehre* unhaltbar ist, ist schließlich durch einen Schüler *Rickers, Fritz Lange,* bewiesen worden, welcher zeigen konnte, daß die nervenlosen Gefäße des Dottersackes von Hühnerembryonen auf faradische und mechanische Reize genau wie die von *Ricker* untersuchten Gefäße mit Fluxion, Ischämie und Peristase reagieren, das Stufengesetz also auch für die nervenlosen Gefäße zutrifft. Wie schon von *Virchow und Cohnheim* vermutet und später besonders durch *Menkin, Chambers und Zweifach* nachgewiesen wurde, kann es heute als sicher gelten, daß die entzündliche Kreislaufstörung auf direkte Schädigung der Gefäßwand durch entzündliche Alterationsprodukte zurückzuführen ist. Auch können wir heute mit Sicherheit sagen, daß diese Schädigung durch entzündliche Alterationsprodukte, wie Histamin, Polypeptide, Adenylsäure, Zukker- und Fettsäuren und Azetylcholin, bedingt ist.

Die Anwendung der *Ricker*schen Lehre auf die Entzündung ist also nicht mehr haltbar. Da aber, wie ausführlich dargestellt wurde, die Kallusbildung ein Entzündungsvorgang ist, ist logischerweise die *Ricker*sche Lehre auch für die Frakturheilung abzulehnen. Die Ursache der Kallusbildung ist eben sehr viel mehr als eine Durchblutungsänderung.

Damit ist nun keineswegs alles hinfällig, was *V. Schaefer* als Behandlungsgrundsätze, zum Teil aus langer Erfahrung und sorgfältiger klinischer Beobachtung heraus, aufgestellt hat. Vielmehr werden sehr viele seiner Feststellungen gerade durch die Auffassung der Knochenbruchheilung als einen Entzündungsvorgang im Sinne des *Ehrlich*schen mehrphasischen Geschehens auf das stärkste unterstrichen. Dies gilt z. B. für die möglichste Zurückhaltung in der Anwendung großer chirurgischer Eingriffe beim Bruch, (jede Operation bedeutet ja durch die entstehenden Gewebsnekrosen eine zusätzliche Entzündung), die Einschränkung der Extensionsbehandlung usw.

Schrifttum: Annersten, G.: Acta chir. Scand., 84 (1940), S. 60. — Ders.: Arch. klin. Chir., 203 (1942), S. 1. — Ehrich, W. E.: Handbuch der allgemeinen Pathologie. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Bd. 7, Teil 1, S. 1. — Ders.: Verhdlg. Dtsch. Ges. Inn. Med., 62 (1956), S. 163. — Fontaine, R., Mandel, P. u. Wiest, E.: Medizinische, 27/28 (1952), S. 899. — Häbler, C.: Physikalisch-chemische Probleme in der Chirurgie. Verl. J. Springer, Berlin (1930). — Ders.: Physiko-chemische Medizin nach Heinrich Schade. Verl. Th. Steinkopff, Dresden u. Leipzig (1939). — Küntscher, G.: Mschr. Unfallhk., 56 (1953), 4, S. 107. — Ders.: Zbl. Chir., 79 (1954), 34, S. 1430. — Ders.: Zschr. Orthop., 87 (1956), 2, S. 225. — Ders.: Die Praxis der Marknagelung. Verlag W. Maudrich, Wien (1957). — Lange, F.: J. Exper. Med., 52 (1930), S. 73. — Nakamura, T.: Transact. Soc. path. jap., 23 (1933), S. 189; ref Z. org. ges. Chir., 68 (1934), S. 707. — Ricker, G.: Entwurf einer Relationspathologie. (1905) u. (1908). Verlag Gustav Fischer, Jena. — Ders.: Virchows Arch. path. Anat., 237 (1922), S. 281. — Ricker, G. u. Regendanz, P.: Virchows Arch. path. Anat., 231 (1921), S. 1. — Schaefer, V.: Zbl. Chir. (1924), S. 1163. — Ders.: Mschr. Unfallhk., 41 (1934), S. 233. — Ders.: Zbl. Chir. (1934), S. 1115. — Ders.: Zbl. Chir. (1938), S. 2222. — Ders.: Dtsch. med. Wschr. (1952), S. 808. — Ders.: Verh. Dtsch. Ges. Unfallhk. (1956), S. 19. — Ders.: Mschr. Unfallhk., 52 (1956), S. 59. — Tanabe, H. u. Nakamura, T.: Transact. Soc. Path. jap., 23.143 (ref. Z. org. ges. Chir.), 68 (1934), S. 707.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. G. Küntscher, Hamburg, Hafenkrankenhaus.

DK 616 - 001.52

NEUE PRÄPARATE

II. Med. Univ.-Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. W. *Grunke*)

Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen im Stadium der Nekrose mit Periston „N"

von H. HEINICKE

Zusammenfassung: In 11 Fällen (Gesamtzahl) von schweren Durchblutungsstörungen mit z. T. sehr ausgedehnten Nekrosen konnte mit intravenösen und intraarteriellen Periston-„N"-Injektionen eine fast schlagartige Besserung des klinischen Bildes erreicht werden. Besonders eindrucksvoll war das anhaltende Nachlassen bzw. Aufhören der Ruheschmerzen. Der Wirkungsmechanismus wird zunächst hypothetisch durch Inaktivierung der beim Zerfall körpereigenen Gewebes freiwerdenden Nekrotoxine erklärt.

Summary: In 11 cases (total number) of severe disturbances of vascularization, some showing very extensive necroses, immediate improvement of the clinical picture could be obtained by intravenous and intraarterial administration of periston "N". Particularly striking was the fact that pain occurring during repose was abolished or alleviated. The mechanism of action is hypothetically explained by inactivation of necrotoxins, which are set free at the breakdown of body-own tissue.

Résumé: Dans 11 cas (au total) de graves troubles circulatoires avec des nécroses en partie très étendues, des injections intraveineuses et intraartérielles de Périston «N» ont amené une amélioration quasi foudroyante du tableau clinique. L'atténuation ou la cessation des douleurs était particulièrement impressionnante. Le mécanisme d'action s'explique au premier abord hypothétiquement par l'inactivation des nécrotoxines libérées lors de la décomposition du tissu endogène.

Die **Therapie peripherer Durchblutungsstörungen** im Stadium der Claudicatio intermittens erstreckt sich außer der Behandlung mit ätiotropen Mitteln auf die Besserung der arteriellen Durchblutung durch Anregung der Nutritionsreflexe sowie Gefäßerweiterung mit vasoaktiven Pharmaka, wobei Haut und Muskulatur zwei therapeutisch verschieden zu beeinflussende Gebiete darstellen, ferner weitestgehende Ausschaltung jeglicher Belastung, die das Verhältnis zur verbliebenen Funktionstüchtigkeit überschreitet, sowie Vermeidung weiterer exogener Schädigungen wie Nässe und Kälte, drückendes Schuhwerk usw. Im Stadium der Nekrose erweitert sich dagegen die Therapie zwangsläufig um spezielle Nekrosebehandlung und Schmerzbekämpfung *(Emmrich und Preuß, Ratschow)*. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß trotz der Fülle therapeutischer Möglichkeiten in etwa 10% der Fälle ein Verlust der durchblutungsgestörten Extremität nicht verhindert werden kann. Daraus erklären sich die ständigen Bemühungen um weitere wirksame Behandlungsmaßnahmen.

Bei Untersuchungen über Stoffwechselendprodukte nekrobiotischen Gewebes (Nekrotoxine) zeigte **Periston „N"** eine überraschend gute klinische Wirksamkeit. Nachfolgende Arbeit befaßt sich mit systematischer Untersuchung der Brauchbarkeit und Wirkung einer Periston-„N"-Behandlung an Patienten mit Durchblutungsstörungen im Stadium der Nekrose.

Untersuchungen und Ergebnisse:

Die Tabelle 1 zeigt eine Zusammenstellung der Anwendung und Wirkung von Periston „N" bei 11 Patienten. Bis auf zwei Ausnahmen wurden stets nur einmal 100 ml Periston „N" als intravenöse Infusion gegeben. In einem Fall hat sich die wiederholte intraarterielle Injektion von 10 ml Periston „N" als wirksamer erwiesen.

K. H., 31 J. Endangiitis obliterans des linken Beines mit Stenosierung im Beckenbereich und Femoralisverschluß; Nekrose am lateralen Fußrücken sowie an der 4. und 5. Zehe links, außerdem nekrobiotische Prozesse im ganzen Vorfuß; röntgenologisch trophische Störungen im Fußskelett. Wegen einer Thrombophlebitis wurde der Patient u. a. mit Antikoagulantien behandelt. Unter dieser Therapie trat akut eine Verschlechterung ein. Die Schmerzen konnten mit Alkaloiden nicht mehr beherrscht werden. Eine Amputation kam z. Z. wegen des niedrigen Prothrombinspiegels nicht in Frage. Nach einer einmaligen Infusion von 300 ml Periston „N" gingen die Schmerzen innerhalb etwa 8 Stunden praktisch vollkommen zurück. Diese Beschwerdefreiheit hielt noch 9 Tage bis zur Amputation des Beines an.

L. O., 35 J. Endangiits obliterans des linken Beines mit Verschlüssen im Fußbereich; Nekrosen am Endglied der 1. und 2. Zehe li. Die Defekte waren schmierig belegt, außerdem klagte der Patient über starke Ruheschmerzen. — 100 ml Periston „N" i.v. — Rückgang der Schmerzen nach etwa 8—10 Stunden, so daß der Patient nur ab und zu geringe Beschwerden angab. Die Defekte säuberten sich und heilten ab.

R. I., 35 J. M. Raynaud mit Nekrose am Fingerendglied und entzündlicher Schwellung des ganzen 2. Fingers rechts. Starke Schmerzen. — 100 ml Periston „N" — nach etwa 10 Stunden Rückgang der Beschwerden und der Schwellung. Innerhalb von 12 Tagen komplikationslose Abheilung (ambulant).

L. J., 47 J. Endangiitis obliterans der unteren Extremitäten mit doppelseitigem Femoralisverschluß; Zustand nach Amputation re. (Pirogowstumpf); Nekrose der 1. und 2. Zehe li. zweimal vergeblicher Versuch durch Wundrevision saubere Wundverhältnisse zu erzielen und eine Vergrößerung der Nekrosen zu verhindern; starke Schmerzen. — 100 ml Periston „N" i.v. — nach etwa 6 Stunden Aufhören der Beschwerden. Eine erneute Kürzung des Zehenstumpfes brachte vom Tage des ersten Verbandwechsels an saubere und reizlose Wundverhältnisse auch der interdigitalen Abklatschnekrosen Die Abheilung erfolgte in kurzer Zeit.

K. G., 51 J. Endangiitis obliterans der unteren und oberen Extremitäten; Zustand nach Oberschenkelamputation re.; feuchter Brand an den Endgliedern des 2. und 3. Fingers der linken Hand. Sehr starke Schmerzen. — 100 ml Periston „N" i.v. — nach etwa 12 Stunden Rückgang der Beschwerden. Lokal: Demarkation und Mumifikation innerhalb von 3 Tagen.

K. K., 72 J. Arteriosclerosis obliterans beider Beine (Beckentyp) mit Nekrose an der Kuppe der 3. Zehe re.; stärkere Beschwerden

vor allem nachts. — 100 ml Periston „N" i.v. — nach etwa 10 Stunden Rückgang der Beschwerden. Komplikationslose Abheilung.

H. J., 53 J. Arteriosclerosis obliterans des linken Beines mit Verschlüssen der Unterschenkelarterien; etwa 5 cm langer schmierig belegter Defekt auf dem Fußrücken. Patient klagte über heftige Schmerzen. — 100 ml Periston „N" i.v. — nach etwa 8 Stunden Rückgang der Beschwerden. Lokal: Säuberung des Defektes und Abheilung.

K. A., 57 J. Arteriosclerosis obliterans der unteren Extremitäten; Zustand nach Oberschenkelamputation links; fünfmarkstückgroße Nekrose am lateralen Malleolus. Starke Schmerzen. — 100 ml Periston „N" i.v. — nach etwa 10 Stunden Rückgang der Beschwerden. Lokal: Nach Wundrevision saubere Wundverhältnisse.

Kö. H., 54 J. Arteriosclerosis obliterans der unteren Extremitäten mit Femoralisobliteration rechts und Verschlüssen im Fußbereich links; feuchte Gangrän der 1. Zehe links. Sehr starke Schmerzen. — 100 ml Periston „N" i.v. — nach etwa 10 Stunden Aufhören der Beschwerden. Nach Absetzung der 1. Zehe saubere und reizlose Wundverhältnisse, sehr gute Heilungstendenz.

K. O., 60 J. Arteriosclerosis obliterans beider Beine mit Femoralisverschlüssen; Nekrosen an der 5. Zehe und am lateralen Fußrand links. Sehr starke Schmerzen. — 100 ml Periston „N" i.v. — nach etwa 6 Stunden praktisch beschwerdefrei. Lokal: Nach Wundrevision saubere und reizlose Wundverhältnisse, gute Heilungstendenz.

P. W., 42 J. Endangiitis obliterans des linken Beines mit Femoralisobliteration. Dieser Fall erscheint uns insofern bemerkenswert, als es sich hierbei um einen noch gedeckten nekrobiotischen Prozeß handelt. Nach einer etwa 2 Tage lang anhaltenden relativen Schmerzfreiheit auf Periston-„N"-Infusion klagte der Patient erneut über sehr starke Schmerzen. Eine Besserung des klinischen Bildes konnten wir dann mit täglichen intraarteriellen Injektionen von 10 ml Periston „N" erreichen, nachdem zuvor durch dieselbe Kanüle ein gefäßerweiterndes Mittel gegeben worden war.

Zusammenfassend lassen sich die beschriebenen Fälle in folgende **Krankheitsgruppen** aufteilen:

Endangiitis obliterans (5 Patienten);
Arteriosclerosis obliterans (5 Patienten);
M. Raynaud (1 Patientin).

Ein Unterschied der einzelnen Gruppen in ihrer Ansprechbarkeit auf Periston „N" konnte nicht beobachtet werden; deutlich war nur die Abhängigkeit der Wirkung von der Schwere des klinischen Bildes, d. h., daß größere Nekrosen und stärkere Ruheschmerzen eine relativ weitgehendere Besserung erwarten ließen als umgekehrt.

Besprechung: Die oft schlagartige Besserung auch sehr starker Schmerzen bei Durchblutungsstörungen mit Nekrosen halten wir nach den bisherigen Beobachtungen für die eindruckvollste Wirkung einer Periston-„N"-Behandlung. Die Beurteilung der lokalen Wundverhältnisse scheint schwieriger zu sein, da sich diese naturgemäß nicht so schnell ändern und bei entsprechender Therapie auch ohne Periston „N" bessern können. Bei aller Vorsicht möchten wir jedoch rein erfahrungsgemäß die Besserung einzelner Lokalbefunde wenigstens z. T. auf Periston „N" zurückführen, wobei wir uns in geeigneten Fällen von einer guten Wirkung auf Entzündung und Demarkation überzeugen konnten.

Die einmalige Infusion von 100 ml Periston „N" hat sich fast in allen Fällen als ausreichend erwiesen, die Krise in kurzer Zeit zu beherrschen. Wie oben bereits angeführt, halten wir bei tiefergehenden oder noch gedeckten Prozessen eine wiederholte, möglichst intraarterielle Injektion von 10 bis 20 ml Periston „N" nach vorausgegangener medikamentöser Gefäßerweiterung für angezeigt.

Pat.	Diagnose	Periston „N"	Beschwerden		Besserung des Lokalbefund.
			vorher	nachher	
K. H. 31 J. ♂	Endang. obl. Nekrose Fußrücken u. 4. + 5. Zehe li.	1×300 ml	+++	∅	+
L. O. 35 J. ♂	Endang. obl. Nekrose 1. + 2. Zehe li.	1×100 ml	++	+	++
R. I. 35 J. ♀	M. Raynaud Nekrose 2. Finger re.	1×100 ml	++	(+)	++
L. J. 47 J. ♂	Endang. obl. Nekrose 1. + 2. Zehe li.	1×100 ml	++	∅	++
K. G. 51 J. ♂	Endang. obl. Nekrose 2. + 3. Finger li.	1×100 ml	+++	+	++
K. K. 72 J. ♂	Arterioskler. obl. Nekrose 3. Zehe re.	1×100 ml	++	+	+
H. J. 53 J. ♂	Arterioskler. obl. Nekrose Fußrücken li.	1×100 ml	++	(+)	+
K. A. 57 J. ♂	Arterioskler. obl. Nekrose äußerer Knöchel re.	1×100 ml	++	(+)	++
Kö. H. 54 J. ♂	Arterioskler. obl. Nekrose 1. Zehe re.	1×100 ml	+++	∅	++
K. O. 60 J. ♂	Arterioskler. obl. Nekrose Fußrücken li.	1×100 ml	+++	(+)	+
P. W. 42 J. ♂	Endang. obl. nekrobiot. Prozeß 1. Zehe li.	tgl. 10 ml i. a.	+++	(+)	+

Die Wirkung von Periston „N" möchten wir in den vorliegenden Fällen rein hypothetisch in Analogie zu den Arbeiten von *Bennhold, Dieckhoff, Schubert, Stüttgen und Weidener u. a.* durch ein Abfangen der toxischen Abbauprodukte beim Zerfall körpereigenen Gewebes erklären.

Wenn auch bei der relativ geringen Anzahl der Fälle ein endgültiges Urteil nicht abgegeben werden kann, so lassen doch die bisher ausschließlich positiven Ergebnisse längere systematische Untersuchungen an einem größeren Krankengut erfolgversprechend erscheinen. Wir selbst glauben auf Grund der bisherigen Beobachtungen der Periston-„N"-Behandlung eine oft so entscheidende Rolle in der Therapie schwerer Durchblutungsstörungen im Stadium der Nekrose zuschreiben zu können, daß eine Veröffentlichung im vorliegenden Rahmen einer vorläufigen therapeutischen Mitteilung schon jetzt gerechtfertigt erscheint.

Schrifttum: Bennhold, H.: Dtsch. med. Wschr., 76 (1951), S. 1485. — Dieckhoff, J.: Therapiewoche, 2 (1952), S. 537. — Emmrich, R. u. Preuß, E. G.: Ärztl. Wschr., 9 (1954), S. 1109. — Ratschow, M.: Medizinische (1957), S. 507. — Schubert, R.: Dtsch. med. Wschr., 76 (1951), S. 1487. — Stüttgen, G.: Medizinische (1952), S. 781. — Weidener, J.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 1192.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Heinicke, II. Med. Univ.-Klinik, Halle-Wittenberg.

DK 616.137.8 - 005 - 085

LEBENSBILD

In memoriam Hermann Merkel

Summary: On the 27th of May 1957, Professor Dr. H. Merkel died in Munich. He originated from a doctor's family in Nueremberg. He took his training in morbid anatomy in Erlangen under Hauser and simultaneously entered the faculty in the field of pathology and forensic medicine. Soon he became director of the two corresponding institutes of the Erlangen university.
In 1914, he was appointed director of the Institute for Forensic Medicine in Munich, where he worked until 1945. He was the author of many valuable scientific studies in the field of morbid anatomy and forensic medicine.

Résumé: Le 27 mai 1957, le professeur de médecine légale et Conseiller médical supérieur en retraite, Dr *Merkel*, est décédé à Munich. Durant des dizaines d'années, il fut un ami fidèle et promoteur de cette Revue — ainsi que l'avait également été son père. Manifestant un penchant pour l'anatomie pathologique, il obtint sa formation chez *Hauser* à Erlangen et se fit agréger au début du siècle dans cette branche ainsi qu'en médecine légale. On lui offrit bientôt les deux chaires à l'Université de cette ville. En 1914, il accepta la chaire d'anatomie pathologique à l'Université de Munich et fut simultanément promu médecin légal près le Tribunal de 1ère Instance de Munich, où il déploya une activité inégalée jusqu'à sa destitution en 1945. — Pour ses élèves, ses assistants et tous les employés de l'Institut, il fut un chef sévère, mais toujours juste, que tous vénérèrent et aimèrent.

Am 27. Mai 1957 verschied in seiner bescheidenen Alterswohnung in München im 84. Lebensjahr der emeritierte Professor der gerichtlichen Medizin und Obermedizinalrat i. R., Dr. med. *H. Merkel*. Er war seit Jahrzehnten ein treuer Freund und Förderer dieser Wochenschrift — wie es auch sein Vater gewesen war. *Merkel* entstammte einer alteingesessenen, weitverzweigten Nürnberger Familie. Der Vater war ein ausgezeichneter Arzt und Krankenhausvorstand, er hatte das Nürnberger Krankenhaus Ende des vorigen Jahrhunderts erbaut. Nicht zuletzt das Aufwachsen in einem Arzthaus bewahrte *Hermann Merkel* davor, über seiner Fachwissenschaft das Wesen eines vielseitig orientierten Arztes abzustreifen. Er war zeitlebens an Diagnostik und Therapie der praktischen allgemeinen Medizin interessiert. — Frühzeitig kam er aus Neigung zur pathologischen Anatomie, genoß seine pathologische Ausbildung bei *Hauser* in Erlangen und habilitierte sich anfangs des Jahrhunderts für dieses Fach sowie gleichzeitig für gerichtliche Medizin in Erlangen. Bald darauf erhielt er Lehraufträge für beide Disziplinen an der dortigen Universität. Aus eigener Anschauung als Student weiß ich, daß er schon dort als junger Dozent neben seinen Forschungsaufgaben sich den Lehraufgaben mit großer Intensität widmete; diesen Lehreifer hat er in selbstloser Weise bis zu seiner Amtsenthebung 1945 nie aufgegeben. 1914 nahm er den Ruf auf den Münchner Lehrstuhl an und wurde gleichzeitig voll amtierender Landgerichtsarzt am Landgericht München I mit dem Titel Obermedizinalrat. Er wurde als Professor in München Nachfolger des aus Wien seinerzeit berufenen *Max Richter*. Sein Institut befand



sich bis 1945 in der Alten Anatomie Ecke Schiller- u. Pettenkoferstraße, erbaut von *Klenze*, wo auch die Staatliche Bakteriologische Untersuchungsanstalt und Teile des alten Physiologischen Institutes untergebracht waren. 1931 wurde sein Institut räumlich erheblich erweitert. Trotzdem blieb eine gewisse räumliche Enge, zumal die von ihm ganz bedeutend vermehrte gerichts-anatomische Sammlung (Lehrsammlung) größere Räume gebraucht hätte. Eine gewisse Bescheidenheit in seinen Ansprüchen an den äußeren Rahmen seiner Lehr- und Forschungstätigkeit wie an seinen Etat zeichnete ihn zeitlebens aus. „Mehr sein als scheinen": das Wort von *Moltke* traf auf ihn ebenso zu wie dessen Spruch: „Des Dienstes ewig gleichgestellte Uhr hält uns aufrecht." — Schon ein Semester nach seinem Dienstantritt in München, wo er auch ein regelmäßig benutztes Dienstzimmer im Justizpalast hatte, übernahm er nach Kriegsausbruch 1914 die Armeeprosektur in Metz, die er bis 1918 leitete. Mehrere tausend kriegspathologische Präparate mit genauesten Aufzeichnungen von seiner Hand wurden nach Kriegsende der kriegspathologischen Sammlung bei der militärärztlichen Akademie Berlin einverleibt. Soviel mir bekannt, ging auch diese, wie seine Münchner Sammlung, im zweiten Weltkrieg zugrunde. Viele Generationen von Studenten hat er in gerichtlicher Medizin unterrichtet, und ebenso widmete er sich mit Aufopferung der praktischen und theoretischen Ausbildung der Physikatskandidaten. Er war langjähriges Mitglied des sogenannten Medizinal-Comité an der Universität München, einer kollegialen medizinischen und medizinisch-toxikologischen Untersuchungsbehörde unter dem langjährigen Vorsitz des Gynäkologen *Döderlein*. Auch war er Mitglied des Bayerischen Obermedizinal-Ausschusses. Der „Leopoldina" in Halle gehörte er seit Jahren an. Daß neben seiner gerichtlich-medizinischen — und früher auch pathologisch-anatomischen — Forschungsarbeit eine umfangreiche Gutachtertätigkeit, zumal auch im Gerichtssaal, einherging, braucht kaum erwähnt zu werden. — Seinen Schülern, Assistenten und allen Angestellten seines Institutes war er immer ein strenger, aber stets gerechter Chef, den alle verehrten und liebten.

Bei der Fachgesellschaft der Gerichtsmediziner war er stets hochangesehen, er versäumte keinen Kongreß. So wurde er auch Ehrenmitglied schon vor Jahren, ebenso beim Bayerischen Medizinalbeamten-Verein. — Bei aller intensiven beruflichen Tätigkeit fand er noch Zeit nicht nur für die Teilnahme an fast allen Sitzungen des Münchner Ärztlichen Vereins und des Medizinalbeamten-Vereins sowie an kulturellen Veranstaltungen jeder Art, sondern er beteiligte sich auch am Vortragswesen der Verwaltungsakademie schon in den zwanziger Jahren. Es ist nicht möglich, in diesem Rahmen die vielfältigen Betätigungen und Ausstrahlungen seines stets regen Geistes aufzuzählen, der mit ausgesprochenem Fleiß

und Pflichtbewußtsein gekoppelt war. Von tiefer Religiosität erfüllt, leistete er auch seiner Kirche wertvolle Dienste, die nur schwer ersetzt werden können. Daß er, selbst Senior einer vielköpfigen Familie, nicht nur der Entlastung seiner Gattin Zeit widmete, sondern auch die Aufgaben eines großen Familienverbandes der Sippe *Merkel* mit regelmäßigen Zusammenkünften in Nürnberg meisterte, rundet bis zu einem gewissen Grade das Bild dieses unermüdlich tätigen Menschen, Forschers und akademischen Lehrers. Ehre und Liebe seinem Andenken!

Prof. Dr. med. *K. Walcher*, München 15, St.-Pauls-Platz 9.

DK 92 Merkel, Hermann.

FRAGEKASTEN

Frage 129: Welche Therapiemöglichkeiten bestehen heute beim sonst therapieresistenten (auch gegen Hydrokortison) Pruritus der Frau im Klimakterium und Postklimakterium (generalisierter Pruritus)?

Antwort: Der **generalisierte Pruritus der Frau im Klimakterium und Postklimakterium** sollte an sich auf Prednison bzw. Prednisolonpräparate ansprechen. — Falls es sich tatsächlich um einen durch Hormonausfall verursachten Juckreiz handelt, sollte man weibliche Sexualhormone verabfolgen. Im übrigen empfiehlt sich stets bei hartnäckigem generalis. Pruritus eine Fokussuche einzuleiten, die Leber- und Nierenfunktionen sowie den Blutzuckerspiegel zu überprüfen und nach malignen Tumoren zu fahnden. (Zugleich sollte man eine äußerliche Therapie nach den üblichen dermatolog. Grundsätzen durchführen. Hier bewähren sich meistens Teerpräparate wie 1% Tumenol-Schüttelmixtur und Antihistaminika.)

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. *S. Borelli*, Dermatolog. Univ.-Klinik, München 15, Frauenlobstraße 9.

Frage 130: Wie beurteilt die moderne pathologische Anatomie den Status thymo-lymphaticus? (Vgl. auch *F. Hoff*, Münch. med. Wschr. [1957], 18, S. 670 f.)

Antwort: Die Diagnose **Status thymo-lymphaticus** im Sinne der Anfrage wurde früher häufig bei plötzlich verstorbenen Kindern gestellt und damit die Vorstellung verknüpft, daß eine Hypertrophie des Thymus und des lymphatischen Apparates, bei Fehlen andersartiger anatomischer Veränderungen, Ursache des plötzlichen Todes gewesen sei (*Paltauf* 1890). Die umfangreichen Untersuchungen von *Hammar* und anderen haben gezeigt, daß der plötzliche Tod nicht deshalb eintritt, weil der Thymus groß ist, sondern daß der Thymus groß ist, wenn der Tod plötzlich eintritt. Die in der Arbeit von *F. Hoff* (Münch. med. Wschr. [1957], 18, S. 670) zitierte Ansicht von *Beitzke*, daß vielfach gleichzeitig eine Nebennierenatrophie bei diesem Zustand vorliegt und der Tod durch eine mangelhafte Notfallsreaktion zu erklären sei, ist auch von anderen Autoren *(Redaelli und Cavallero)* vertreten worden. Umfangreiche Untersuchungen von *Werner und Garrow* (Amer. J. Path., 29 [1953], S. 633, 817, 833) haben jedoch gezeigt, daß die Gewichte von Thymus und Nebennieren bei plötzlich verstorbenen Kindern keine Korrelationen aufweisen, so daß wohl zu Unrecht dem Status thymo-lymphaticus eine „klinische Auferstehung" als Nebenniereninsuffizienz prophezeit wird.

Priv.-Doz. Dr. *M. Eder*, München 15, Patholog. Univ.-Inst., Thalkirchner Str. 36.

Frage 131: Ist nach den gesetzlichen Bestimmungen ein Arzt verpflichtet, für das Sozialgericht gutachtlich tätig zu werden, a) wenn er den betreffenden Patienten selbst behandelt hat, und b) wenn eine Behandlung durch den betreffenden Arzt nicht erfolgt ist?

Antwort: Nach § 202 des Sozialgerichtsgesetzes vom 3. 9. 53 (SGG) sind das Gerichtsverfassungsgesetz (GVG) und die Zivilprozeßordnung (ZPO) entsprechend anzuwenden, soweit das SGG keine Bestimmungen über das Verfahren enthält und die grundsätzlichen Unterschiede der beiden Verfahrensarten dies nicht ausschließen. Im vorliegenden Fall sind die Voraussetzungen zur Anwendung der Vorschriften der ZPO erfüllt.

Der **Arzt** kann im **Sozialgerichtsverfahren** in zweierlei Eigenschaft als Gutachter herangezogen werden, nämlich

A. als sachverständiger Zeuge,

B. als medizinischer Sachverständiger.

Zu A. Sind zum Beweis vergangener Tatsachen und Zustände, zu deren Wahrnehmung eine besondere Sachkenntnis erforderlich war, sachkundige Personen zu vernehmen, kommen gemäß § 414 ZPO die Vorschriften über den Zeugenbeweis zur Anwendung. Soweit der Arzt den Patienten behandelt hat und über Umstände und Beobachtungen aus dieser Behandlung gehört werden soll, wird er demzufolge als sachverständiger Zeuge geladen.

In der Eigenschaft als sachverständiger Zeuge wird der Arzt seine Aussage gemäß § 383 ZPO nur verweigern können, a) als Verlobter einer Partei, b) als Ehegatte einer Partei (auch bei nicht mehr bestehender Ehe), c) als mit einer Partei in gerader Linie Verwandter, Verschwägerter oder durch Adoption Verbundener oder in der Seitenlinie bis zum 3. Grad Verwandter oder bis zum 2. Grad Verschwägerter (auch beim Nichtmehrbestehen der die Schwägerschaft begründenden Ehe), d) als Person, der kraft ihres Amtes, Standes oder Gewerbes Tatsachen anvertraut sind, deren Geheimhaltung durch die Natur derselben oder durch gesetzliche Vorschrift geboten ist, in betreff der Tatsachen, auf welche die Verpflichtung zur Verschwiegenheit sich bezieht.

Damit wird der Arzt auf Grund der gesetzlichen Bestimmungen zu d) die Aussage über wesentliche Umstände der Behandlung so lange zu verweigern berechtigt sein, als er nicht von dem Patienten von der ärztlichen Schweigepflicht entbunden ist.

Andererseits muß gemäß § 109 SGG im Sozialgerichtsverfahren auf Antrag des Versicherten, des Versorgungsberechtigten oder Hinterbliebenen ein bestimmter Arzt gutachtlich gehört werden, es sei denn, daß durch diesen Antrag die Erledigung des Rechtsstreits verzögert würde und der Antrag nach der freien Überzeugung des Gerichts in der Absicht der Verfahrensverschleppung oder aus grober Nachlässigkeit nicht früher gestellt wurde.

Zu B. Die Auswahl und die Bestimmung der Anzahl der zuzuziehenden Sachverständigen erfolgt durch das Prozeßgericht; dieses kann aber ebenso die Parteien auffordern, zur Vernehmung als Sachverständige geeignete Personen zu bezeichnen (§ 404 ZPO). Abgelehnt werden kann ein Sachverständiger aus denselben Gründen, die zur Ablehnung eines Richters berechtigen (§ 406 ZPO).

Gemäß § 407 ZPO hat der zum Sachverständigen Ernannte der Ernennung Folge zu leisten, wenn er zur Erstattung von Gutachten der erforderten Art öffentlich bestellt ist oder, wenn er die Wissenschaft, die Kunst oder das Gewerbe, deren Kenntnis Voraussetzung der Begutachtung ist, öffentlich zum Erwerb ausübt oder, wenn er zur Ausübung derselben öffentlich bestellt oder ermächtigt ist. Diese Voraussetzung trifft auf den Arzt regelmäßig zu.

Hat der Arzt den Patienten nicht behandelt, wird er regelmäßig nicht als sachverständiger Zeuge herangezogen werden und nur als Sachverständiger tätig sein können. Die einen Sachverständigen zur Verweigerung seines Gutachtens berechtigenden Gründe sind die gleichen, welche einen sachverständigen Zeugen zur Verweigerung seines Zeugnisses berechtigen; einen Sachverständigen kann das Gericht aber auch aus anderen Gründen von der Verpflichtung der Erstattung eines Gutachtens entbinden (§ 408 ZPO).

Prof. Dr. med. Dr. jur. *H. Göbbels*, Hamburg, Burchardstr. 20.

Kritische Sammelreferate

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
(Direktor: Professor Dr. med. *H. Franke*)

Künstlich radioaktive Isotope in Diagnostik und Therapie der Kreislaufkrankheiten

von W. BÖRNER und J. SCHRÖDER

Im Vordergrund der diagnostischen und therapeutischen Verwendung künstlich radioaktiver Isotope steht heute die Anwendung von Radiojod bei der Erkennung und Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen. Weitere bekannte medizinische Anwendungsgebiete der Radioisotope sind u. a. die Messung des Blutvolumens und die Behandlung der Polycythaemia vera mit Phosphor^{32}, die Untersuchung der Erythropoese mit Eisen^{59} sowie auch die palliative Behandlung von Pleura- und Peritonealkarzinosen mit Gold^{198}. Schließlich ist hier auch die Isotopenfernbestrahlung (Teletherapie) mit langlebigen und energiereichen Isotopen, zum Beispiel Cäsium^{137} und Cobalt^{60} als eine neue erfolgreiche Methode zur Bekämpfung maligner Geschwülste zu erwähnen. Die Entwicklung ist dabei in so schnellem Fluß, daß es selbst dem auf diesem Sektor Tätigen schwerfällt, sich auf dem Gesamtgebiet der medizinischen Isotopenkunde auf dem laufenden zu halten. Diese schnelle Entwicklung bringt die Notwendigkeit mit sich, die Fortschritte auf Teilgebieten der Isotopenkunde immer wieder kritisch referierend zusammenzufassen, wie dies in vorliegender Darstellung für den Sektor der Herz- und Kreislaufkrankheiten geschehen soll. Eine Vollständigkeit hinsichtlich der einschlägigen Arbeiten wird dabei nicht angestrebt, wohl aber in inhaltlicher Beziehung.

Wir waren bemüht, vor allen Dingen die klinisch wichtigen Gesichtspunkte hervorzuheben. Eine Trennung von reinen Forschungsmethoden war dabei jedoch nicht möglich. Das gleiche Verfahren, das an der einen Stelle der theoretischen Forschung, etwa im Tierversuch, dient, wird an einer anderen Stelle, nur gering modifiziert, in der klinischen Forschung verwendet, in großen Krankenhäusern teilweise schon zur Routine-Diagnostik. Eine Methode, die heute nur theoretisches Interesse findet, kommt morgen schon im klinischen Betrieb zur Anwendung. Was die allgemeinen Probleme der medizinischen Radioisotopenkunde angeht, so wird hier auf die entsprechenden zusammenfassenden Darstellungen im neueren Schrifttum hingewiesen (1—10). Wir werden uns im folgenden zunächst mit der Therapie befassen und anschließend die in unserem Zusammenhang bedeutsameren diagnostischen Probleme erörtern.

Therapie

Grundsätzlich liegt hier dann ein ideales Verfahren vor, wenn es auf biologischem Wege gelingt, an der therapeutisch entscheidenden Stelle den notwendigen Grad der radioaktiven Strahlung zu erreichen, sei es, um ein bestimmtes Gewebe elektiv in seiner Aktivität zu bremsen, sei es, um dieses Gewebe völlig zu zerstören. Hier ist das beste Beispiel die schon erwähnte Behandlung der Thyreotoxikose und des jodspeichernden Schilddrüsenkarzinomes sowie seiner Metastasen.

Diese Hemmung der Schilddrüsentätigkeit mit radioaktivem Jod hat nun auch Eingang in die Therapie der Kreislaufkrankheiten gefunden — und dies ist zugleich die bisher einzige uns bekannte Anwendung radioaktiver Isotope in der Therapie von Herz- und Kreislaufkrankheiten geblieben. Es geht hier um die Behandlung therapierefraktärer Fälle von **Angina pectoris und kardialer Dekompensation** (11—13). B l u m g a r t (14) hat schon im Jahre 1933 eine **vollständige Schilddrüsenentfernung** bei derartigen Herzkranken vorgeschlagen und durchgeführt. Er ging dabei von der Vorstellung aus, daß auf diesem Wege das Sauerstoffbedürfnis jeder einzelnen Körperzelle herabgesetzt und so das Herz entlastet werde. Später wurden derartige Fälle auch mit Thiouracilen behandelt. Im Jahre 1955 berichtete B l u m g a r t (15) über Ergebnisse der Jod^{131}-Behandlung von 1070 Patienten mit Angina pectoris oder mit schwerer Herzinsuffizienz, die auf keine andere Therapie mehr ansprachen; er gab wöchentlich 10—20 mC, 3 Wochen lang, evtl. mit Wiederholung in 1—2monatigen Intervallen. Dabei kam es bei 75% der Angina-Pectoris-Kranken und bei 60% der Dekompensierten zu einer, wenn auch meist nicht entscheidenden Besserung. Häufig wurde es in diesen Fällen nötig, die herabgesetzte oder ausgefallene Schilddrüsenfunktion mit Thyreoidextrakten wieder bis zu einem gewissen Grade zu ersetzen. Bei höherer Dosierung besteht im übrigen auch die Gefahr, daß eine **Thyreoiditis** auftritt und daß sich die Grundkrankheit, deretwegen die Behandlung stattfindet, verschlechtert (nach R o s e n t h a l und L a w r e n c e [16]).

Diagnostik

B l u t v o l u m e n b e s t i m m u n g

Hier bestehen enge Beziehungen zwischen Kreislaufuntersuchungsmethoden und solchen Verfahren, die bei der Diagnostik und Erforschung von Erkrankungen der blutbildenden Gewebe verwendet werden; diese Verfahren sind sogar weitgehend identisch. Auf dem Sektor der Kreislaufstörungen ist das zirkulierende Blutvolumen wichtig bei der Bekämpfung posttraumatischer und postoperativer Schockzustände, etwa auch bei der wirksamen Behandlung von Kreislaufstörungen nach größeren gastrointestinalen Blutungen. Auf dem Gebiete der Hämatologie ist eine zuverlässige Differenzierung der verschiedenen Anämieformen und vor allen Dingen auch eine bessere Erkennung der echten Polyzythämie durch die modernen **Bestimmungsmethoden des Erythrozyten- und Plasmavolumens** möglich geworden. Als Beispiel für diesen diagnostischen Fortschritt sei hier nur angeführt, daß der für die Beurteilung einer Polyzythämie früher entscheidend gewesene Hämatokrit nur zwischen 45 und 55% dem Gesamterythrozytenvolumen etwa parallelgeht, daß Polyzythämien mit einem Hämatokrit von 65% jedoch im allgemeinen schon ein auf das Doppelte der Norm vergrößertes Gesamterythrozytenvolumen aufweisen (17).

Das **Gesamtblutvolumen** kann auf drei Arten bestimmt werden: 1. aus dem Gesamtplasmavolumen, wobei die Errechnung des Erythrozyten- und Gesamtblutvolumens mit Hilfe des venösen Hämatokrits erfolgt, 2. aus dem Erythrozytenvolumen, wobei wieder der venöse Hämatokrit verwendet wird und Rückschlüsse auf das Plasmavolumen und damit auch wieder auf die gesamte zirkulierende Blutmenge erlaubt, und 3. durch die getrennte Bestimmung von Erythrozyten- und Plasmavolumen; dabei entfällt die Verwendung des relativ unzuverlässigen venösen Hämatokrit. Der Gesamtkörperhämatokrit beträgt nur 91% des venösen (18)!

Bei derartigen Untersuchungen ist die Natur des verwendeten radioaktiven Isotopes längst nicht von der entscheidenden Bedeutung wie bei den oben erwähnten Therapiemethoden oder wie etwa bei Stoffwechseluntersuchungen mit markierten Substanzen. Es kommt hier nur darauf an, Plasma- und/oder Erythrozytenvolumen mit solchen radioaktiven Substanzen zu markieren, die hinsichtlich Wirkungsdauer, Intensität, biologischer Halbwertszeit und anderen speziellen Kriterien den Anforderungen der diagnostischen Untersuchung und besonders des Strahlenschutzes entsprechen. Die Messungen beruhen dabei auf folgendem Prinzip: Es wird der Grad der Verdünnung einer intravenös injizierten radioaktiven Lösung während einer Zeitdauer, innerhalb der eine vollständige Durchmischung der injizierten Lösung mit der Gesamtblutmenge angenommen werden kann, gemessen und aus diesem Verdünnungsverhältnis auf das zirkulierende Volumen der betreffenden Substanz geschlossen. Dabei wird das injizierte Albumin auf das zirkulierende Blutplasma, die injizierten markierten Erythrozyten auf die roten Blutkörperchen bezogen.

In methodischer Hinsicht ist noch wichtig, daß die **Farbstoffmethode mit T 1824 (Evans blue)** immer mehr von den Isotopenmethoden zur Bestimmung des Blutvolumens verdrängt wird, da bei Evans blue eine kurzfristige Wiederholung der Bestimmung nicht möglich ist (20), weil eine entscheidende Dosisverminderung der Farbstofflösung unter 25 mg nicht gelang (21) und da nach einigen Bestimmungen regelmäßig eine recht erhebliche und kosmetisch

störende Blaufärbung des Kranken auftritt, nach Canham (21) der Hauptnachteil der Evans-blue-Methode. Das **Plasmavolumen** wird mit Jod^{131}-markiertem Albumin bestimmt. Neuerdings kann auch Jod^{132} verwendet werden, das eine geringere Strahlenbelastung bedeutet (19), oder auch $Cr^{51}Cl_3$ (22). Das **zirkulierende Erythrozytenvolumen** wird hingegen mit markierten roten Blutkörperchen gemessen. Dabei kommt zur Markierung der Erythrozyten Cr^{51} in Frage, eine Methode von Frank (22), die neuerdings von Small (23) modifiziert wurde, um den Fehler einer Chromadsorption an die verwendeten Glaswaren zu verhindern. Man benützt auch Thorium B, P^{32} oder neuerdings $Rubidium^{86}$. Rb^{86} ist nach Tudhope (24) geeigneter als P^{32}, da es weniger schnell aus den Erythrozyten verschwindet (biologische Halbwertzeit bei Rb^{86} 36—54 Stunden, bei P^{32} 24 Stunden). Es können also nach einem dieser Verfahren entweder das zirkulierende Plasma- oder das Erythrozytenvolumen bestimmt und mit Hilfe des Hämatokrit auf den jeweils nicht bestimmten Blutanteil und auf das Gesamtblutvolumen geschlossen werden, oder aber es werden beide Hauptanteile des zirkulierenden Gesamtblutvolumens, Plasma- und Erythrozytenvolumen, jedes für sich, bestimmt.

Canham und Mitarbeiter (21) fanden bei der Untersuchung der **Blutvolumina chirurgischer Patienten,** daß es wichtig sei, immer das tatsächliche Körpergewicht als Bezugsgröße zu verwenden, und nicht etwa ein präoperativ bestimmtes Gewicht. Dann erwiesen sich die Plasmavolumina nach Operationen meist als vergrößert und nicht als herabgesetzt, was man annehmen müßte, wenn man die präoperativen Gewichte einsetzte. Gleichwohl war das Gesamtblutvolumen von 40 chirurgischen Patienten, verglichen mit 20 Kontrollpersonen, etwas niedriger als normal, vermutlich Folge einer Verminderung der Erythrozytenvolumina. Zur Beurteilung und Überwachung des Kreislaufes nach Operationen seien individuell bewertete Verlaufsbestimmungen des Blutvolumens wichtiger als die Absolutgrößen. Sklaroff (20) sagte in diesem Zusammenhang, es sei für die heute schon weitverbreitete Alterschirurgie von großer Bedeutung, daß das Blutvolumen im Alter geringer werde. So fand dieser Autor bei 53 Frauen und 36 Männern zwischen 60 und 99 Jahren eine signifikante Unterschreitung der Sollwerte für die betreffende Gewichtsklasse; bei alten Frauen lagen die Werte etwas höher als bei den Männern.

Ein methodisches Problem bei derartigen Bestimmungen ist auch in der **Bezugsgröße** zu sehen, mit der das gefundene zirkulierende Blutvolumen in Beziehung gesetzt wird. Huff (25) konnte jedoch nachweisen, daß Übergewichtige zwar pro Körpervolumeneinheit ein geringeres zirkulierendes Blutvolumen haben, was sich aber hinsichtlich des Gesamtorganismus infolge des geringen spezifischen Gewichtes der Adipösen wieder ausgleicht, so daß als Bezugsgröße bei adipösen (wie auch bei mageren) Personen nach wie vor das Körpergewicht gegeben ist.

Ein Gebiet, auf dem die Hämatologie und Kardiologie besonders eng verknüpft sind, ist etwa das **Problem der Erythrozytenneubildung** bei längerdauernden Kollapszuständen im Gefolge größerer gastrointestinaler Blutungen. Rowlands und Mitarbeiter (26) arbeiteten tierexperimentell über diese Fragen und verwendeten dazu eine Doppelmarkierungsmethode der Erythrozyten mit P^{32} und Cr^{51}, um Blutdepots und zirkulierende Blutmenge besser getrennt zu erfassen. Sie kamen jedoch zu keinem verwertbaren Resultat, da die als Versuchstiere verwendeten Katzen für die Bearbeitung dieser Fragestellung ungeeignet waren. Am Rande erwähnen wir hier noch, daß auch die zuverlässigste **Objektivierung einer Anämie** (im Sinne der Verminderung des zirkulierenden Erythrozytenvolumens), etwa bei Karzinomen, heute mit Hilfe der geschilderten Methoden erfolgt. Dabei fanden Berlin und Mitarbeiter (27) unter 66 derartigen Patienten bei 32% eine Anämie, ohne daß jedoch bezüglich der Mortalität ein Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen bestand. Auch tierexperimentell wurde die Frage tumorbedingter Anämien angegangen (28), wie überhaupt tierexperimentelle Versuche weitgehend Grundlagen der Blutvolumenbestimmungen beim Menschen sind. Everett und Mitarbeiter (29) ließen Ratten mit Fe^{59}-markierten Erythrozyten und Jod^{131}-markiertem Plasma plötzlich mit Hilfe von flüssigem Stickstoff einfrieren und fanden so Standardwerte der Gesamtvolumina und der Organvolumina von Plasma und Erythrozyten, die naturgemäß zuverlässiger als andersartig bestimmte Werte sind. Von der großen Bedeutung der Erythrozyten- und Plasmavolumenbestimmung für die Erkennung echter Polyzythämien war oben schon kurz die Rede. Bemerkenswert ist hier, daß Lawrence und Berlin (30) einen Zustand beschrieben haben, der sich bei 25% der wegen Verdachtes auf Polyzythämie klinisch behandelten Patienten herausstellte: es handelt sich hier um Patienten mit hohem Hämoglobingehalt und hohem venösen Hämatokrit, aber ohne das Vorliegen einer echten Polyzythämie, da in diesen Fällen das Plasmavolumen verringert gefunden wurde. Sie haben diesen Zustand als **„Polycythemia of stress"** bezeichnet; wir können auf dieses Krankheitsbild in vorliegender Darstellung jedoch nicht näher eingehen.

Kreislaufzeit

Eine andere verbreitete Kreislaufuntersuchung mit radioaktiven Isotopen ist die **Messung der Blutströmungs- und Blutverteilungsgeschwindigkeit.** Bemerkenswert ist nach Aebersold (31), wie alt derartige Methoden schon sind. Noch bevor künstliche radioaktive Isotope hergestellt werden konnten, verwendeten Blumgart, Yens und Weiß im Jahre 1924 (!) natürlicherweise vorkommendes radioaktives Material bei Durchblutungsstudien. Sie benützten eine Verbindung von Radium C mit NaCl zur Bestimmung der Blutströmungsgeschwindigkeit. 13 Jahre später, im Jahre 1937 berichteten Hamilton und Stone (32) erstmals wieder über die Anwendung dieser Methode. Sie konnten radioaktives Kochsalz über der Hand von Versuchspersonen 3—6 Minuten nach peroraler Zufuhr nachweisen. Auch Smith und Quimby (33) verwendeten bereits 1943 radioaktives Kochsalz zur Bestimmung der Kreislaufzeit (= Blutströmungsgeschwindigkeit) bei peripheren Gefäßkrankheiten.

Über die Bestimmung von Kreislaufzeiten auf diese Weise liegt eine größere Literatur vor. Das Prinzip beruht hier auf einer möglichst schnellen i.v. Injektion einer radioaktiven Lösung und der Messung des Zeitpunktes, an dem die erste Radioaktivität über einem Gefäß einer anderen Körperstelle auftritt (etwa Arm-Femoralis-Zeit). In klinischer Hinsicht bedeuten diese Methoden jedoch nicht unbedingt einen Fortschritt. Shipley (34), der sich eingehend mit diesem Problem beschäftigt hat, wies nach, daß die mit Decholin bestimmten Kreislaufzeiten bei kardial Dekompensierten deutlicher als mit der Radioisotopenmethode (mit NaJ^{131}) verzögert sind, obwohl es sich bei der Isotopenmethode doch um eine objektive, bei der **Decholinzeit** um eine subjektive Methode handelt. Aber gerade diese „Subjektivität" der Decholinmethode, die Notwendigkeit der Erreichung einer Bitterempfindung, hat hier ihre Vorteile. Man bestimmt tatsächlich das Eintreffen einer bestimmten Konzentration von Decholin, eine Größe, in die also nicht nur die Zeit, sondern auch die Transportfunktion des Kreislaufes mit eingeht. Gerade diese komplexe Größe ist klinisch bedeutsamer als die radioaktive Bestimmung der Kreislaufzeit; die Isotopenmethode ist allerdings für die (klinisch bisher weniger wichtige) Erfassung des Eintreffens der ersten Blutpartikelchen der injizierten Lösung, d. h. für die Bestimmung der tatsächlichen Blutströmungsgeschwindigkeit besser geeignet. Wir nehmen jedoch an, daß die Zukunft auch auf diesem Gebiet eine Überlegenheit der objektiven Isotopenmethode ergeben wird, wenn man den Grad der Zunahme der radioaktiven Strahlung und nicht nur das Auftreten der ersten Radioaktivität über der Meßstelle berücksichtigt.

Methodisch nahe verwandt mit der Kreislaufzeitbestimmung ist die Untersuchung des Problemes, wie sich injizierte Substanzen auf die verschiedenen Gefäßgebiete verteilen. Bauman und Rothschild (35) gingen dieses Problem durch Injektion von Jod^{131}-markiertem Albumin und von K^{42}-markierten Erythrozyten an. Sie kamen dabei zur Auffassung, daß die „equilibration time" (worunter sie den Zeitpunkt einer gleichmäßigen **Verteilung der injizierten Radioaktivität** in den verschiedenen Gefäßgebieten verstehen) abhängig vom Verhältnis der Durchblutungsgröße zum Blutgehalt dieser Gefäßgebiete ist.

Schlagvolumenbestimmung

Wir haben hier nicht über die sogenannten „blutigen" Methoden zu berichten, bei denen nach dem *Fick*schen Prinzip unter Berücksichtigung der Sauerstoffaufnahme durch die Lungen sowie des Sauerstoffgehaltes in den größeren Arterien und im rechten Herzen das Schlagvolumen und unter Berücksichtigung der Herzfrequenz auch das Minutenvolumen des Herzens errechnet wird. Hier interessieren vor allen Dingen solche Isotopenverfahren, die in neuerer Zeit zur unblutigen Bestimmung dieser wichtigen Kreislaufgröße angegeben worden sind.

So haben Huff und Mitarbeiter (36) Jod^{131}-Serum-Albumin in die Antekubitalvene injiziert und dann die auftretende Radioaktivität über dem Herzen (abgeschirmtes Zählrohr, Meßstelle ziemlich hoch: 1. ICR linkssternal) gemessen. Aus der registrierten Kurve der Radioaktivität in ihrem zeitlichen Ablauf bzw. aus der durch diese Kurve begrenzten Fläche wird nun versucht, das **Schlag- und Minutenvolumen des Herzens** zu errechnen (Modifikation der *Hamilton*schen Methode [37—39]). Bei einigen Personen und Versuchstieren wollen diese Autoren eine gute Übereinstimmung mit direkt (nach *Fick*) bestimmten Schlagvolumina gefunden haben. Auf jeden Fall sei es infolge dieser Schlagvolumenbestimmungen und Berechnungen nach

dem *Hamilton*schen Prinzip möglich geworden, auf die Herzkatheterisierung, also auf die blutige direkte Bestimmung nach dem *Fick*schen Prinzip, zu verzichten. Veränderungen des Herzminutenvolumens könnten so über einen unbeschränkten Zeitraum hinweg laufend bestimmt werden. Prinzmetal und Mitarbeiter (40) sowie Waser und Hunzinger (41, 42) haben mit Na^{24}, Veall und Mitarbeiter (43) mit Jod^{131}- bzw. Jod^{132}-Serum-Albumin entscheidend zur Einführung und Weiterentwicklung der unblutigen Messung des Schlagvolumens beigetragen. Waser (9) gibt an, daß man durch besondere Einstellung der Zählrohre sogar die rechte und linke Herzhälfte getrennt erfassen und so auch die mittlere Lungenkreislaufzeit und das kardiopulmonale Blutvolumen bestimmen könne (über die Registrierung der Lungendurchblutung siehe im übrigen weiter unten!).

Diese methodischen Probleme wurden eingehend anläßlich des internationalen Symposions über „Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung" (Badgastein 1956) besprochen. Es kam zu einer Arbeitssitzung (44), die sich ausschließlich mit dem Problem der unblutigen Bestimmung des Schlagvolumens mit Hilfe radioaktiver Isotope beschäftigte. Abschließend wurde die Empfehlung verlautbart, für derartige Bestimmungen in Zukunft nach Möglichkeit **nur** $\mathbf{Jod^{132}}$ zu verwenden. Dieses radioaktive Isotop mit seiner äußerst kurzen Halbwertzeit stellt eine geringere Strahlenbelastung für den Patienten dar.

Auch die wichtige Frage der **Verteilung des Schlagvolumens auf die verschiedenen Körperabschnitte** kann man mit radioaktiven Methoden beantworten, allerdings nur unter Opferung der Versuchstiere. Sapirstein (45) injizierte $Kalium^{42}$ bei Ratten intravenös, tötete die Ratten 5—60 sec nach Injektion und bestimmte dann die Aktivität in den verschiedenen Organen. Dabei war die Radioaktivität in gleichen Organen innerhalb des erwähnten Zeitraumes etwa gleich groß. Die injizierte Radioaktivität verteilte sich wie folgt: Nieren 18,1%, Portalsystem 14,3%, Leber 6,6%, Herz 2,6%, Gehirn 0,3%. Es bestehen zwischen solchen Bestimmungen, die ja auch nur bedingt Rückschlüsse auf den Anteil des betreffenden Gefäßgebietes am Schlagvolumen zulassen, naturgemäß Beziehungen zu den in vivo durchgeführten Blutverteilungsstudien.

Organdurchblutung

Hier sind aus Gründen der Nomenklatur und der Einteilung insofern Schwierigkeiten gegeben, als die normale bzw. gestörte Organdurchblutung häufig der Physiologie und Pathologie der betreffenden Organe zugeordnet und nicht zum Kreislauf im engeren Sinne gerechnet wird. Gleichwohl sollen aus diesem Grenzgebiet einige wichtige Daten und Ergebnisse der Diagnostik mit radioaktiven Isotopen mitgeteilt werden.

Eine neue Publikation zur Frage der **Gehirndurchblutung** stammt von Munck und Lassen (46). Diese Autoren haben, unter Verwendung einer schon 1955 von ihnen angegebenen Methode (47), welche sich der Inhalation von $Krypton^{85}$ bedient, festgestellt, daß häufig Seitendifferenzen der Gehirndurchblutung vorliegen. Deshalb sei es zur zuverlässigen Messung der zerebralen Durchblutung notwendig, stets auf beiden Seiten zu registrieren.

Könnte man die Größe der **Koronardurchblutung** mit ungefährlichen Methoden exakt am Menschen bestimmen, so wäre dies ein wesentlicher diagnostischer Fortschritt; zudem wäre von solchen Untersuchungsmethoden auch eine Vertiefung unseres Wissens über die Natur der Koronarerkrankungen zu erwarten. Dementsprechend wurde versucht, dieses Problem mit der Radioisotopenmethodik zu lösen. Im Tierversuch (bei Hunden) hat Tybjaerg Hansen (48) mit $Krypton^{85}$ recht exakte Ergebnisse erzielen können; dieses Verfahren eignet sich jedoch auf Grund seiner Versuchsanordnung (geöffneter Thorax) keineswegs für die Anwendung am Menschen. Beim Menschen wurde die Koronardurchblutung — zusammen mit dem Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels — jedoch schon mit dem **Lachgasinhalationsprinzip** nach Kety und Smith (49) bestimmt (zitiert nach Leight und Mitarbeiter [50]). Dies ist ebenfalls ein recht eingreifendes und im übrigen kein Isotopen-Verfahren: ein Spezialherzkatheter wird unter Röntgenkontrolle in den rechten Sinus coronarius eingeführt, eine Dauerkanüle wird in die Radial- oder Brachialarterie eingelegt. Sodann wird Lachgas einer bestimmten Konzentration eingeatmet und aus der Konzentration sowie dem Zeitpunkt des Auftretens des Lachgases im Sinus coronarius und in der Arterie auf die Größe der Koronardurchblutung geschlossen. Leight und Mitarbeiter (50) fanden so eine Koronardurchblutung von 100 ccm Blut/100 g linker Herzventrikel/Minute.

Von der **Lungendurchblutung** war oben (Waser [9]) schon die Rede. Auch Lammerant (51) hat die mittlere pulmonale Zirkulationszeit und das zirkulierende pulmonale Blutvolumen beim Menschen mit Jod^{131}-markiertem Serumalbumin bestimmt; er verglich dabei die beiden Gipfel, die nach i.v. Injektion über dem rechten und linken Herzen — bei entsprechend gerichteten und abgeschirmten Zählrohren — auftreten. Auch Knipping und Mitarbeiter (52, 53) haben neuerdings eine Isotopenmethode zur Untersuchung der Lungen angegeben, mit der jedoch die Gesamtlungenfunktion und nicht nur die Lungendurchblutung erfaßt werden soll. Knipping läßt radioaktives Xenon (Xe^{133}) einatmen und beurteilt durch Messung mit bis zu 16 einzeln abgeschirmten Zählrohren über zahlreichen Thoraxbezirken, ob sich die Radioaktivität gleichmäßig und entsprechend den bei Gesunden gewonnenen Normalwerten über die Lungen verteilt. Naturgemäß sind die ermittelten Werte auch von der Durchblutung abhängig, da ein schlecht durchblutetes Lungengewebe auch eine geringere Gasaufnahme zeigt. Im ganzen ist ein abschließendes Urteil über dieses neue Verfahren nicht möglich; sicher handelt es sich hier um die bisher kostspieligste Lungenfunktionsprüfung.

Über die Untersuchung der **Leberdurchblutung** mit radioaktiven Substanzen haben Vetter, Höfer und Mitarbeiter (54, 55) berichtet. Das Verschwinden intravenös injizierten radioaktiven Goldes aus dem peripheren Blut sei ein Maß für die Leberfunktion, und zwar speziell für die Leberdurchblutung. Allerdings sei Leberdurchblutung nicht gleich Leberparenchymfunktion; das habe auch die vergleichende Untersuchung von Lebergesunden und Leberkranken mit dieser Methode ergeben. Im ganzen stehen diese Autoren offenbar selbst dem von ihnen verwendeten Verfahren kritisch gegenüber. Eine weitere Methodik zur Durchblutung der Leber mit Radioisotopen wurde von Brown (56) mitgeteilt. Brown und Glasser injizierten Jod^{131}-markierte Farbstofflösung (Rose-Bengal-Lösung) intravenös und bestimmten die über der Leber auftretende Aktivität bis zu 75 Minuten post injectionem. Alle Formen der untersuchten diffusen Lebererkrankungen und auch die untersuchten Gelbsuchtsformen (einschließlich Verschlußikterus) hätten im Vergleich mit Gesunden ein späteres und schwächeres Auftreten der Radioaktivität über der Leber gezeigt. Demnach komme die erkrankte Leber ihrer Entgiftungsfunktion gegenüber solchen Farbstoffen nicht mehr nach, wobei jedoch nicht klar ist, was hier Folge verminderter Durchblutung der erkrankten Leber, was Folge der gestörten Parenchymfunktion bei normaler, oder etwa sogar gesteigerter Leberdurchblutung ist. Auch weitere derartige radioaktive Verfahren lassen keine Rückschlüsse auf die Leberdurchblutung zu. So haben Jensen und Kamin (57) das Verschwinden radioaktiven Kupfers (Cu^{64}) aus dem Blut als Maß der Leberfunktion angesehen. Auch aus der Speicherung radioaktiver Kolloide, etwa radioaktiven Silberjodids nach Nöller (58), im RES können Rückschlüsse auf die Leber gezogen werden, allerdings kaum mehr auf die Durchblutungsgröße; zudem kommt dieses Verfahren wegen der damit verbundenen Strahlenbelastung nur in desolaten Fällen, etwa malignen Erkrankungen der blutbildenden Gewebe in Frage.

Kimbel, Kinzlmeier und Henning (59) haben versucht, die **Magendurchblutung** mittels einer in den Magen eingeführten Spezialzählrohrsonde zu prüfen. Die Untersuchungen wurden an Patienten durchgeführt, die therapeutische Dosen von P^{32} erhalten hatten. Dabei haben die Autoren auch Pharmaka gegeben und sich bemüht, deren Wirkung auf die Magendurchblutung zu objektivieren. Wegen der relativ hohen Dosierung von P^{32} hat diese Untersuchungsmethode vorläufig nur ein beschränktes Anwendungsgebiet.

Taplin (60) hat radioaktives Diodrast gegeben und unter Berücksichtigung der Clearance (Verschwindensrate) dieses Stoffes aus dem Blut bei Gesunden und Nierenkranken festgestellt, daß bei Messung mit zwei abgeschirmten Zählrohren über beiden Nieren weitgehende Rückschlüsse aus der Größe der gemessenen Radioaktivität auf die **Nierendurchblutung** und die Nierenfunktion möglich sind. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, daß auch die Radioaktivität im sezernierten Harn, also vor allem in den Nierenkelchen und Nierenbecken eine nicht unwesentliche Rolle spielt. Schlungbaum und Billion (61) haben ähnliche Untersuchungen mit $Perabrodil\text{-}Jod^{131}$ vorgenommen; Urografin wird für derartige Untersuchungen als schlecht geeignet abgelehnt. Auch beim nephrotischen Syndrom wurden Untersuchungen mit Radioisotopen vorgenommen. Blahd und Mitarbeiter (62) untersuchten vier derartige Kranke, wobei sie gleichzeitig **Albuminumsatz** („turnover")-Studien vornahmen und auch die Stickstoffbilanzen bestimmten. Den Albuminumsatz errechneten sie aus der Verschwinderate von J^{131}-markiertem Albumin aus dem Blut. Bei drei ihrer vier Fälle war der Tagesumsatz übernormal, d. h. es ist in diesen Fällen eine größere Albuminproduktion nachweisbar. Das zirkulierende Albumin hingegen ist bei diesem Syndrom ja herabgesetzt, vor allen Dingen sind keine „pools" (also keine Stapelplätze) von Albumin bei diesen

Kranken mehr nachweisbar. (Nach Schönberger und Mitarbeiter (63) bestehen eine ganze Reihe derartiger extravaskulärer Albumin-„pools" beim Menschen.) Mit dieser Methode war auch eine enge Korrelation zwischen Stickstoffaufnahme aus der Nahrung und Albuminsynthese feststellbar.

Periphere Durchblutung

Hier ist zu bemerken, daß es Autoren gibt, welche die periphere Durchblutung als angiologisches Problem grundsätzlich von der übrigen Kreislauffunktion trennen und als Sonderfach behandeln wollen. Die Verknüpfung des peripheren mit dem Gesamtkreislauf ist jedoch so eng, daß wir in dieser Übersichtsarbeit eine derartige Einschränkung nicht vornehmen wollen. Die verbreitetste Methode zur **Untersuchung der peripheren Zirkulation mit Radioisotopen** ist jene der Setzung eines subkutanen oder intramuskulären Depots einer radioaktiven Substanz an einem bestimmten Gliedmaßenabschnitt. (Diese Methode ist auch etwa am Unterhautgewebe des Rumpfes anwendbar, so daß eine Trennung von angiologischen Untersuchungsmethoden gar nicht durchführbar ist.) Je schneller der Rückgang der Aktivität an der Stelle des Depots, desto größer sei die Durchblutung. Von dieser einfachen Folgerung ist man jedoch bald abgekommen. Man sprach nicht mehr von einer Durchblutungsregistrierung, sondern von einem Gewebsklärwert (Clearance), um damit auszudrücken, daß für den Abtransport aller Wahrscheinlichkeit nach nicht nur die Durchblutung (in ccm/ccm Gewebe/pro Zeiteinheit) maßgebend ist, sondern auch andere Faktoren wie etwa die Kapillarfunktion. Im besonderen unterscheidet man dann noch zwischen einem „Elektrolytklärwert", wenn etwa Jod^{131} oder auch radioaktives Natrium benützt wird, und einem „Proteinklärwert", wenn Jod^{131}-markiertes Albumin als subkutanes oder Muskeldepot gesetzt wird.

Horst und Mitarbeiter (64) nahmen derartige subkutane und intramuskuläre **Elektrolyt- und Protein-Klärwert-Untersuchungen** bei Gesunden und bei Hyperthyreosen vor (wobei diese Erkrankung als Musterbeispiel einer Krankheit mit vermehrter peripherer Durchblutung angesehen wird). Sie fanden dabei, daß der Elektrolytklärwert im Muskel und Unterhautgewebe weitgehend mit der Gesamtdurchblutung parallel geht —, und zwar so weitgehend, daß man aus der Geschwindigkeit des Abtransportes eines solchen Depots Rückschlüsse auf den Funktionszustand der Schilddrüse ziehen kann. Die mittlere biologische Halbwertzeit bei einer solchen Elektrolytuntersuchung betrug 22 Minuten. Mit dem Protein-Klärwert (Halbwertzeit von 17,5 Std. s. c. und von 15,6 Std. i. m.) lasse sich hingegen eine solche Parallelität mit der Durchblutungsgröße nicht nachweisen; hier sei eine Beziehung zur Kapillarfunktion und Kapillarpermeabilität wahrscheinlich. Im besonderen spielt nach Taylor und Mitarbeiter (65) hier die Lymphzirkulation eine Rolle. Bei Lymphödem sei der Abtransport subkutaner Depots von radioaktiven Plasmaproteinen deutlich verzögert. Gemmell und Veall (62) haben untersucht, welche Faktoren einen solchen Elektrolytklärwert beeinflussen. Sie verwendeten dabei Na^{22} oder Na^{24} und injizierten nach einer bestimmten Zeit, also während die Messung bereits im Gange war, an der gleichen Stelle noch einmal das ursprünglich verwendete Isotop in der gleichen Konzentration, oder sie injizierten physiologische NaCl-Lösung oder Histaminphosphat oder auch Hyaluronidase in verschiedenen Konzentrationen. Im Gange ihrer gründlichen Untersuchungen konnten sie zeigen, daß mit Hilfe eines solchen Elektrolytklärwertes tatsächlich der Plasmavolumdurchfluß der Kapillaren pro Zeit- und pro Volumeneinheit extrazellulärer Flüssigkeit und damit also indirekt die Kapillardurchblutung an der Meßstelle registriert wird. Allerdings spiele der Absolutwert eines solchen Klärwertes vorläufig noch keine wesentliche klinische Rolle. Immerhin könne sich dieses Verfahren zur Prüfung von Pharmaka bei normaler und bei gestörter peripherer Durchblutung bewähren, ebenso wie bei der Objektivierung von physikalischen Reizen auf die periphere Durchblutung. Auch Papst (67) schließt sich dieser Beurteilung an. Bei **übersystolischen Drosselungen** während derartiger Messungen an den Extremitäten sah er ein Konstantbleiben der registrierten Radioaktivität, also quasi keine Durchblutung; nach Auflassen der Staubinde war im allgemeinen ein steilerer Abfall der Radioaktivität, entsprechend der reaktiven Hyperämie nach der Stauung, zu beobachten. Nach einigen Minuten nahm die Kurve meist wieder ihren alten Neigungswinkel an — damit hatte die Durchblutung wieder die Größe, die vor der Stauung vorgelegen hatte, erreicht. Der so objektivierbare Grad einer reaktiven Hyperämie sei von Bedeutung bei der Diagnostik der Gefäßkrankheiten (1).

Auch Walder (68) sieht im Ergebnis einer derartigen Prüfung ein Maß für die periphere Durchblutung und nicht etwa für die Kapillaroberfläche. Er führte Untersuchungen bei Gesunden und Gefäßkranken (wie auch Tierversuche beim Kaninchen) mit Hilfe eines in den Musculus gastrocnemius gesetzten Depots von radioaktivem Natrium durch. Dabei kam er zum Ergebnis, daß oberhalb einer bestimmten kritischen Größe der Durchblutung eine **Parallelität zwischen Durchblutung und Abtransportgeschwindigkeit der Radioaktivität** bestehe, daß aber unterhalb dieses kritischen Wertes die Durchblutung im Meßgebiet zu gering sei, um einen nennenswerten Abtransport zu erreichen. In diesen Fällen seien vermutlich die arteriovenösen Verbindungszweige geschlossen und das Gebiet, in dem das Depot liege, werde wohl gar nicht durchblutet. Insofern schränkt der Autor die Brauchbarkeit dieser Methode und die Bedeutung eines gemessenen Einzelwertes ein. Andererseits mißt er dem Kurvenvergleich vor und nach Belastung eine große Bedeutung für die Erkennung peripherer Durchblutungsstörungen zu. Bauer und Mitarbeiter (69) nahmen für derartige Untersuchungen das billigere Jod^{131} (0,5—1,0 μC). Es sei hier ebensogut verwendbar wie die viel teueren Na^{24} und K^{42}. Die Injektionstechnik dieser Autoren ist ungewöhnlich: etwa 10 cm oberhalb des Knies wird das Depot mit einem „jet-injector" gesetzt, wobei keine Traumatisierung des Gewebes an der Meßstelle hervorgerufen werden soll. Diese Autoren beschäftigten sich im speziellen mit der **peripheren Durchblutung in den Wochen nach dem Auftreten eines Herzinfarktes** (ausgenommen Schockzustände). Dabei war, entsprechend dem herabgesetzten Schlag- und Minutenvolumen, zunächst auch die periphere Durchblutung reduziert und erreichte im allgemeinen erst nach 6 Wochen wieder die normalen Werte. Oft war auch nach diesem Zeitpunkt noch nachzuweisen, daß die periphere Durchblutung zwar im Liegen normal, im Sitzen jedoch immer noch unterdurchschnittlich war, so daß die verringerte Herzleistungsbreite dieser Fälle so zur Objektivierung gelangte.

Freis und Mitarbeiter (70) haben mit einer blutigen Methode, bei der Arteria brachialis und die Antekubitalvene punktiert werden müssen, **Untersuchungen über Blutzirkulationsgeschwindigkeiten im menschlichen Unterarm** vorgenommen. Sie fanden dabei nach der intraarteriellen Injektion von Cr^{51}-markierten Erythrozyten oder von T 1824 eine biphasische Aktivitäts- (bzw. Farbstoffkonzentrations-) Kurve bei laufenden Blutentnahmen aus der Antekubitalvene und schlossen daraus auf zwei Durchblutungskomponenten: auf eine quantitativ überwiegende schnelle Zirkulation in den großen Gefäßen und auf eine langsamere Durchblutung („slow flowing component") in bestimmten Gefäßgebieten, wie etwa den interkapillären Anastomosen.

Mit einem anderen **Radioisotopenverfahren zur Messung der peripheren Durchblutung** haben Halligan und Mitarbeiter (71) gearbeitet. Sie injizierten 40 μC Jod^{131}-Serumalbumin in 1 ccm steriler Flüssigkeit in eine antekubitale Vene und maßen die auftretende Radioaktivität über dem medialen Knöchel, über verschiedenen Bezirken des Unter- und Oberschenkels und auch über der Femoralis. Das Vorgehen bei den zahlreichen Versuchen war dabei aber offenbar nicht immer einheitlich, sondern eher variierend, um zu einer methodisch befriedigenden Lösung zu gelangen. Die Autoren bewerten nun 1. das Verhältnis der Radioaktivität über der Femoralis zur Aktivität über dem medialen Knöchel, 2. die einfache fortlaufende Registrierung über der peripheren Meßstelle, beginnend mit der Injektion und 3. den **„Zirkulation-Index"**, (nach Krieger und Mitarbeiter [72]), d. h. die Zeitspanne vom initialen Anstieg der Impulse über den Nullwert bis zu einem Plateau gleichbleibender Aktivität. Halligan und Mitarbeiter (71) meinen, daß mit Hilfe der Auswertung dieser verschiedenen Relationen eine Beurteilung der peripheren Durchblutung möglich werde, die besser als alle anderen hier verwendeten Methoden sei. Als praktisches Ergebnis ihrer Untersuchung teilen sie weiter mit, daß nach ihrem Eindruck vasodilatatorische Substanzen auch nach einer Sympathektomie noch wirksam seien, bei Durchblutungsstörungen also auch noch nach derartigen Operationen mit Erfolg weiter verwendet werden könnten. Eine Isotopenmethode mit umgekehrter Strömungsrichtung hat Papaloucas (73) verwendet. Er injizierte 10—15 μC Na^{24} in steriler NaCl-Lösung in die Dorsalvene des Fußes und maß dabei in Anlehnung an Wright und Osborn (74) die Zeit, die bis zum Auftreten der Radioaktivität über der Femoralvene in der Leistenbeuge verging, also gewissermaßen die **periphere Venenströmungsgeschwindigkeit** in cm/sec. Aus dieser Zeit schließt Papaloucas auf die Gesamtdurchblutung der Extremitäten und vergleicht dabei die Verhältnisse unter Schwangerschaft und Geburt.

Diese letzterwähnte Anwendung radioaktiver Kreislaufdiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie leitet zu einigen weiteren derartigen Ergebnissen über. Flick und Mitarbeiter (75) fanden bei einer Prüfung der Na^{24}-Verschwindensrate aus der menschlichen Zervix keinen Unterschied zwischen gesunden Frauen und solchen mit Dysmenorrhoen; sie stellten lediglich fest, daß nach der Meno-

pause der Abtransport viel langsamer erfolgt, entsprechend der in diesem Lebensabschnitt physiologischerweise herabgesetzten Genitaldurchblutung. Auch der **plazentare Durchtritt von biosynthetisch markiertem C^{14}-Digitoxin** ist bei vier Graviden anläßlich der Durchführung eines künstlichen Abortes geprüft worden, indem die Schwangeren vor diesem Eingriff digitalisiert wurden. Nach dem Abort extrahierte man verschiedene Körperteile der Föten. Diese Extrakte wurden untersucht; dabei zeigte sich, daß relativ wenig Digitoxin von der Mutter aufs Kind übergeht, so daß eine entsprechende Medikation bei kardial dekompensierten Frauen während der Schwangerschaft wohl zu verantworten ist (O k i t a [76]).

Die Anwendungsmöglichkeiten radioaktiver Isotope auf dem Kreislaufsektor werden durch die bisher mitgeteilten Daten keineswegs erschöpft. Eben hörten wir, daß mit Hilfe einer solchen Methode der Grad des plazentaren Durchtrittes eines Pharmakon und damit seine Schädlichkeit oder Unschädlichkeit für den Fötus geprüft wird. Andererseits kann auch die **Wirksamkeit eines Medikamentes im Kreislaufversuch mit Radioisotopen geprüft** werden. So fand L a s c h (77), daß s. c. Depots von Jod^{131} wesentlich langsamer abtransportiert werden, wenn zwei Stunden vorher 20 ccm 20%ige Kalzium oder 20 ccm 10%ige Kalzium und 1 g Vitamin C verabreicht werden; damit sei die kapillarabdichtende Wirkung dieser Substanzen bewiesen. Andererseits können mit einer solchen Methode auch spezielle Fragen aus dem Grenzgebiet zwischen Physiologie und Chirurgie angegangen werden: W e s t i n und M i t a r b e i t e r (78) sahen **bei hypothermischen Ratten** ein deutlich **herabgesetztes Verschwindetempo** von subkutan und intrahepatisch injizierten Depots von radioaktivem $Brom^{82}$, was früher schon mit Na^{24} nachgewiesen worden war. Eine höhere O_2-Zufuhr änderte an diesen Erscheinungen, die offenbar Ausdruck eines veränderten Gewebsstoffwechsels und nicht nur Folgen der veränderten Durchblutungsverhältnisse sind, nichts. In diesem Zusammenhang wird wieder klar, wie sehr Kreislauf und Stoffwechsel verknüpft sind und daß die Trennungen künstlich sind, die man aus methodischwissenschaftlichen und didaktischen Gründen vornehmen muß. Abschließend sei gezeigt, daß derartige Methoden auch für neurologische Fragestellungen Bedeutung haben, etwa zur Untersuchung der sog. **„Blut-Liquor-Schranke"**. So haben B e n d a und M i t a r b e i t e r (79) geprüft, wie schnell radioaktives Natrium bei Gesunden und Kranken vom Blut in den Liquor gelangt. Dabei fanden sie, daß die Radioaktivität normalerweise schneller im ventrikulären als im lumbalen Liquor auftaucht.

Wir sahen, wie außerordentlich groß die diagnostischen Fortschritte sind, die auf dem Kreislaufsektor durch die Anwendung der radioaktiven Isotope erzielt wurden. Dabei sind die Möglichkeiten bisher noch nicht entfernt ausgeschöpft. Eine gewisse Einschränkung findet die Verwendung von Radioisotopen lediglich aus Gründen des Strahlenschutzes, da unter allen Umständen vermieden werden muß, dem Kranken durch diagnostische Maßnahmen eine ins Gewicht fallende **Strahlenbelastung** zuzumuten. Die Entwicklung geht hier aber dahin, zu Substanzen mit günstigen physikalischen und biologischen Halbwertszeiten zu gelangen, die — wie etwa Jod^{132} im Vergleich mit dem bisher verwendeten Jod^{131} — dieselbe Untersuchung mit einer wesentlich geringeren Strahlenbelastung durchzuführen erlauben. Wenn zusätzlich die entsprechend empfindlichen Meß- und Registriergeräte Verwendung finden, werden die künstlich radioaktiven Isotope noch mehr als bisher unentbehrliche Hilfsmittel bei der Erforschung und klinischen Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen sein.

S c h r i f t t u m : 1. Pabst, H. W.: Strahlentherapie, 102 (1957), S. 600—605. — 2. Lawrence, J. H.: Arch. Int. Med., 97 (1956), S. 680—693. — 3. Ders.: Northwest Med., 55 (1956), S. 527—533. — 4. Loutit, J. B.: Practitioner, 178 (1957), S. 409 bis 413. — 5. Quimby, E. H.: Amer. J. Roentgenol., 75 (1956), S. 1068—1081. — 6. Baier, W. u. Dörner, E.: Isotopenfibel für den Arzt. Leipzig (1957). — 7. Börner, W.: Therap. Ber., 28 (1956), S. 211—217. — 8. Börner, W. u. Wittenzellner, R.: Zschr. med. Isotopenforsch., i. Druck. — 9. Waser, P. G.: In Schwiegk, H.: Künstlich radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1953). — 10. Smithers, D. W.: Proc. Roy. Soc. Med., 48 (1955), S. 944—945. — 11. Horst, W. u. Gadermann, E.: Strahlentherapie, 97 (1955), S. 87—93. — 12. Jaffe, H. L.: California Med., 83 (1955), S. 412—415. — 13. Jaffe, H. L., Rosenfeld, M. H., Pobirs, F. W. u. Struppy, L. J.: J. Amer. Med. Ass., 159 (1955), S. 434—439. — 14. Blumgart, H. L., Levine, S. A. u. Berlin, D. D.: Arch. Int. Med., 51 (1933), S. 866. — 15. Blumgart, H. L. u. Kurland, G. S.: J. Amer. Med. Ass., 157 (1955), S. 1—4. — 16. Rosenthal, D. J. u. Lawrence, J. H.: Med. Clin. North America, 40 (1956), S. 1515—1543. — 17. Ledlie, E. M. u. Vassar, P. S.: Sonderband Strahlentherapie, 36 (1956), S. 52—59. — 18. v. Hevesy, G.: Isotope als Indikatoren in der physiologischen Forschung. Basel (1955) (Selbstverlag Geigy). — 19. Veall, N., Pearson, J. D. u. Hanley, T.: Brit. J. Radiol., 28 (1955), S. 633—635. — 20. Sklaroff, D. M.: Amer. J. Roentgenol., 75 (1956), S. 1082—1083. — 21. Canham, R. G., Moses, H., Henderson, W. J. u. Poulos, A.: Arch. Surg., 73 (1956), S. 353—361. — 22. Frank, H. u. Gray, S. J.: J. Clin. Invest., 32 (1953), S. 991. — 23. Small, W. J. u. Verloop, M. C.: J. Labor. Clin. Med., 47 (1956), S. 255—260. — 24. Tudhope, G. R. u. Wilson, G. M.: Brit. J. Haematol., 2 (1956), S. 75—79. — 25. Huff, R. L. u. Feller, D. D.: J. Clin. Invest., 35 (1956), S. 1—10. — 26. Rowlands, S., Freeman, T. u. Fleming, P. C.: The Second Radioisotope Conference (Oxford, v. 19.—23. Juli 1954). Butterworths Scientific Publications, London (1954). — 27. Berlin, N. I., Hyde, G. M., Parsons, R. J. u. Lawrence, J. H.: Cancer, 8 (1955), S. 796—802. — 28. Reilly, W. A., Helwig, H. L. u. Scott, K. G.: Cancer, 9 (1956), S. 273—276. — 29. Everett, N. B., Simmons, B. u. Lasher, E. P.: Circulation Res., 4 (1956), S. 419—424. — 30. Lawrence, J. H. u. Berlin, N. I.: Yale J. Biol. Med., 24 (1952), S. 498—505. — 31. Aebersold, P. C.: Amer. J. Roentgenol., 75 (1956), S. 1072—1039. — 32. Hamilton u. Stone: zit. nach Aebersold (30.). — 33. Smith, B. C. u. Quimby, E. H.: Surg., Gyn. Obstetr., 79 (1944), S. 142—147. — 34. Shipley, R. A. u. Clark, R. E.: Circulation Res., 4 (1956), S. 456—460. — 35. Bauman, A. u. Rothschild, M. A.: J. Labor. Clin. Med., 48 (1956), S. 20—25. — 36. Huff, R. L., Feller, D. D., Judd, O. J. u. Bogardus, G. M.: Circulation Res., 3 (1955), S. 564—569. — 37. Kinsman, J. M., Moore, J. W. u. Hamilton, W. F.: Amer. J. Physiol., 89 (1929), S. 322. — 38. Hamilton, W. F., Riley, R. L., Attyah, A. M., Cournand, A., Fowell, D. M., Himmelstein, A., Noble, R. P., Remington, J. W., Richards, D. W. jr., Wheeler, N. C. u. Witham, A. C.: Amer. J. Physiol., 153 (1953), S. 309. — 39. Hamilton, W. F.: Circulation, 8 (1953), S. 527. — 40. Prinzmetal, M., Corday, E., Spritzler, R. J. u. Flieg, W.: J. Amer. Med. Ass., 139 (1949), S. 617. — 41. Waser, P. G. u. Hunzinger, W.: Cardiologia, 15 (1949), S. 219. — 42. Dies.: Experientia (Basel), 8 (1952), S. 158. — 43. Veall, N., Pearson, J. D., Hanley, T. u. Lowe, A. E.: In: The Second Radioisotope Conference (s. bei 25.), S. 183—192. — 44. Recommendations on the Use of Radio-Iodinated Serum Albumin for the Estimation of Cardiac Output in Man. Sonderband Strahlentherapie, 36 (1956), S. 277—280. — 45. Sapirstein, L. A.: Circulation Res., 4 (1956), S. 689—692. — 46. Munck, O. u. Lassen, N. A.: Circulation Res., 5 (1957), S. 163—168. — 47. Lassen, N. A. u. Munck, O.: Acta physiol. scand., 33 (1955), S. 30. — 48. Tybjaerg Hansen, A., Haxholdt, B. F., Husfeldt, E., Lassen, N. A., Munck, O., Rahbek-Sörensen, H. u. Winkler, K.: Scand. J. Clin. Labor. Invest., 8 (1956), S. 182—187. — 49. Kety, S. S. u. Smith, C. F.: J. Clin. Invest., 27 (1948), S. 476. — 50. Leight, L., DeFazio, V., Talmers, F. N., Regan, T. J. u. Hellems, H. K.: Circulation, 14 (1956), S. 90—99. — 51. Lammerant, J. u. De Visscher, M.: Sonderband Strahlentherapie, 36 (1956), S. 128—135. — 52. Knipping, H. W. u. Venrath, H.: Zschr. med. Isotopenforsch., 1 (1956), S. 40—46. — 53. Knipping, H. W. u. Mitarb.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 1—3, 46—47. — 54. Höfer, R., Neumayr, A., Parzer, O. u. Vetter, H.: Klin. Wschr., 33 (1955), S. 792—798. — 55. Vetter, H., Grabner, G., Höfer, R., Neumayr, A. u. Parzer, O.: J. Clin. Invest., 35 (1956), S. 825—830. — 56. Brown, C. H. u. Glasser, O.: J. Labor. Clin. Med., 48 (1956), S. 454—462. — 57. Jensen, W. N. u. Kamin, H.: J. Labor. Clin. Med., 49 (1954), S. 200—210. — 58. Nöller, H. G.: Ärztl. Forsch., 10 (1956), S. 373—376. — 59. Kimbel, K. H., Kinzlmeier, H. u. Henning, N.: Gastroenterologia, 82 (1954), S. 317—330. — 60. Taplin, G. V., Meredith, O. M. jr., Kade, H. u. Winter, Ch. C.: J. Labor. Clin. Med., 48 (1956), S. 866—901. — 61. Schlungbaum, W. u. Billion, H.: Sonderband Strahlentherapie, 36 (1956), S. 145—150. — 62. Blahd, W. H., Fields, M. u. Goldman, R.: J. Labor. Clin. Med., 46 (1955), S. 474—756. — 63. Schönberger, J. A., Kroll, G., Eckert, E. L. u. Kark, R. M.: J. Labor. Clin. Med., 47 (1956), S. 227—240. — 64. Horst, W., Fischer, E., Hanken, G. u. Lindenschmidt, T. O.: In Bartelheimer, H. u. Küchmeister, H.: Kapillaren und Interstitium. Stuttgart (1955), S. 199—201. — 65. Taylor, G. W., Kinmonth, J. B., Rollingson, E., Rotblat, J. u. Francis, G. E.: Brit. med. J. (1957), S. 133—137. — 66. Gemmell, W. u. Veall, N.: Sonderband Strahlentherapie, 36 (1956), S. 120 bis 124. — 67. Pabst, H. W.: Sonderband Strahlentherapie, 36 (1956), S. 125. — 68. Walder, D. N.: The Second Radioisotope Conference (s. bei 25.), S. M 297 bis M 301. — 69. Bauer, F. K., Mugler, F. R., Liebermann, V. W. u. Westergart, J. P.: Amer. J. Med. Sc., 232 (1956), S. 44—49. — 70. Freis, E. D., Schnaper, H. W. u. Lilienfield, L. S.: J. Clin. Invest., 36 (1957), S. 245—253. — 71. Halligan, E. J., Gibbs, J. C. jr., Grieco, R. V. u. McKeown, J. E.: Surg. Gyn. Obstetr., 102 (1956), S. 511—516. — 72. Krieger, H., Storaasli, J. P., McIntyre, W. J., Holden, W. D. u. Friedell, H. L.: Ann. Surg., 136 (1952), S. 357. — 73. Papaloucas, A. C.: Sonderband Strahlentherapie, 36 (1956), S. 151—154. — 74. Wright, H. P. u. Osborn, S. B.: J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire, 55 (1949), S. 1. — 75. Flick, F. H., Shettles, L. B. u. Taylor, H. C.: Amer. J. Obstetr. Gynec., 71 (1956), S. 1176—1181. — 76. Okita, G. T., Plotz, E. J. u. Davis, M. E.: Circulation Res., 4 (1956), S. 376 bis 380. — 77. Lasch, F.: Ärztl. Wschr., 11 (1956), S. 708—710. — 78. Westin, B., Parcutela, A., Zilitotto, D. u. Odenblad, E.: Acta chir. scand., 112 (1956), S. 28 bis 31. — 79. Benda, P., Planiol, T., Tubiana, M. u. Constans, J.: The Second Radioisotope Conference (s. bei 25.), S. T 329 bis T 340.

Anschr. d. Verff.: Dr. W. B ö r n e r und Dr. J. S c h r ö d e r , Würzburg, Med. Univ.-Poliklinik, Klinikstr. 8.

Buchbesprechungen

A. J. C e m a c h : **Diagnostik innerer Krankheiten.** In Tabellenform, 8., völlig überarb. Aufl., 58 Tab., 100 Abb. auf 32 Röntgen- u. 3 Farbtafeln, J. F. Lehmanns Verlag, München 1957. Preis: brosch. DM 26,—; Gzln. DM 29,80.

Das Buch trifft auf das berechtigte Bedürfnis des Arztes nach einfacher und rascher Information. Die Darstellung eines Stoffes in der Form von Tabellen ist grundsätzlich geeignet, diesen Anspruch zu befriedigen. Vom darzustellenden Stoff setzt die tabellarische Darstellung allerdings exakte Definierbarkeit, von den Tabellen selbst eine leichte Handhabung und Übersichtlichkeit voraus.

Jede Tabelle bedeutet gegenüber der freien Darstellung eine Art von Zwang. Das weitgesteckte Ziel der Darstellung fordert vom Verfasser großenteils dreifach gefaltete Tabellen mit einer sehr großen Zahl von Feldern. In diesen Feldern kommt es zu unvermeidlichen Konflikten mit der Eigenwilligkeit, die nun einmal das führende Merkmal jeder Symptomatologie, fast jeder Krankheit ist. Die Grenzen der Möglichkeit, die Diagnostik innerer Krankheiten in Tabellenform darzustellen, werden angesichts gar mancher Einwände gegen die gewählte Formulierung klar.

Der buchtechnischen Leistung ist in Anbetracht der großen Anforderungen in jeder Hinsicht eine besondere Anerkennung zu zollen.

Prof. Dr. med. *Hanns Baur,* München.

M. C l a r a : **Die arterio-venösen Anastomosen.** Anatomie — Biologie — Pathologie. 2. Aufl., 315 S. mit 101 Textabb. Springer-Verlag, Wien, 1956. Preis: Gzln. DM 64,—.

Die aus der 1. Ausgabe bestens bekannte Monographie ist jetzt in neuer und erweiterter Bearbeitung herausgekommen, was schon deshalb notwendig war, weil die erste Auflage hauptsächlich auf

anatomischen Untersuchungen basierte, die inzwischen eine wesentliche Ergänzung durch physiologische, pathologische und klinische Beobachtungen erfahren haben, welche in der Neubearbeitung entsprechend berücksichtigt wurden. Dazu kommt die Feststellung neuer Lokalisationen und von verschiedenartigen Strukturen der arterio-venösen Anastomosen sowie von organoiden Gefäßbildungen, deren funktionelle Bedeutung noch ungeklärt ist. Die Berücksichtigung aller dieser neuen Erfahrungen macht das Buch zu einer unentbehrlichen Hilfe für jeden, der sich mit der Physiologie und Pathologie des Kreislaufs und seiner Regulationen befaßt, es ist mit ausnahmslos sehr guten Abbildungen ausgestattet und bringt eine erschöpfende Zusammenstellung der in den letzten Jahren erheblich angewachsenen Literatur, darunter auch eine Zusammenstellung der Glomusgeschwülste.

Die meisterhafte Darstellung durch den besten Kenner dieses für Pathologie und Klinik gleichermaßen wichtigen Gebiets verdient uneingeschränkte Anerkennung! Prof. Dr. med. *W. Büngeler*, München, Path. Inst. d. Univ., Thalkirchner Str. 36.

O. Domnick und G. Domnick-Gerhardt: **Das zervikale Unterdrucksyndrom.** Ein kritische Stellungnahme zum Krankheitsgeschehen der Osteochondrose. 128 S., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1955. Preis: kart. DM 16,50.

Das vorliegende Buch zu besprechen, fällt dem Ref. nicht leicht. Er freut sich darüber, daß Praktiker unseres Faches den Mut haben, an die Phänomene, die sich ihnen in der täglichen Arbeit darbieten, unvoreingenommen heranzugehen, daß sie den Mut haben, sie zu beschreiben, ohne ängstlich nach den Lehrbüchern zu schielen und zu fragen, ob sich die Beobachtung auch mit den Vorstellungen der Schulmeinung deckt. Diese Freude wird leider getrübt, wenn die Autoren von ihren Erfahrungen zu theoretischen Überlegungen übergehen, deren Anteil in dem vorliegenden Buch leider überwiegt. Es ist nichts so gut, wie eine gute Theorie; dieser Satz stammt von einem unserer bedeutendsten Physiologen. Auch der Ref. ist ganz dieser Ansicht und glaubt mit ihm, daß das wissenschaftliche Denken der theoretischen Ausgangsposition nicht entraten kann. Die Theorie muß aber immer wieder an Hand der jeweiligen Beobachtungen überprüft und korrigiert werden und darf nicht alle Fakten überwuchern. Es ist der Verff. „Anliegen, eine mechanistische Theorie abzulösen durch eine liquordynamische". Das sieht im Extrakt so aus, daß am Anfang der Kausalkette eine Erniedrigung des Liquordruckes steht, die zu Verklebungen der perineuralen Räume der Spinalwurzeln führt, die ihrerseits Veränderungen an den Bandscheiben und über diese Wirbelschädigungen zur Folge haben. So weit, so gut, wenn der Leser auch den Verdacht hat, daß diese Vorstellung etwas zu einfach sei und der Vielfalt der ätiologischen und pathogenetischen Möglichkeiten nicht ganz gerecht werden dürfte. Etwas störender scheint dem Ref. die Neigung der Autoren, alles an Theorien als Beweismittel heranzuziehen, was sich irgend anbietet; von der seit langem überholten *Sepp*schen Vorstellung von der Liquorströmung (insbesondere dem Teil, der sich im Hirngewebe abspielen soll) bis zu Allergie, Neuralpathologie und Gestaltkreis. Schmerzlich berührt ist der Leser, wenn zervikale Migräne (über einen einseitigen Kollaps eines Seitenventrikels durch isolierte Funktionsstörung eines Plexus!), einseitige Hyposmie, einseitige Störung der Lichtreaktion der Pupillen und bestimmte Sehstörungen, wenn Schwindel, Ohrgeräusche und Hörstörungen und sogar die Paradentose in das Prokrustesbett des Liquorunterdruckes gezwängt werden. Ref. kann sich auch mit dem Gedanken nicht vertraut machen, daß geistig retardierte Kinder nach Exstirpation der Rachenmandel deshalb eine bessere Entwicklung zeigen sollen, weil durch die Nasenatmung die Liquorpumpe in Gang gesetzt wird, oder daß der Autofahrer deshalb Kopfschmerzen habe, weil „bei stetiger Vorwärtsbewegung des Kraftwagens der Rücken stetig leicht gegen die Sitzlage gedrückt wird ... der Liquor stetig eine leichte Druckwelle nach rückwärts erfährt (um nur einige der manchmal krausen Gedankengänge zu zitieren). Was soll man schließlich dazu sagen, wenn das achte Kapitel („Spekulative Gedanken") mit dem Satz schließt: „Der Liquortonus ist der Biotonus." Wenn die Autoren zwischen den Krankheitsbildern der endogenen Depression und der Hypoliquorrhoe nur graduelle Unterschiede sehen; wenn sie die Tagesschwankungen bei Depressionen vom Liquordruck herleiten und die therapeutische Wirksamkeit der Elektroschockbehandlung bei der Depression mit der liquordrucksteigernd wirkenden Reizung des Plexus erklären, während die Manie wegen des guten Liquordruckes dem Elektroschock nicht zugänglich sei?

Der Ref. sagte schon, daß er an dem, was reine Beobachtung ist, seine Freude hatte; er nennt als Beispiele nur die Herausstellung einer besonderen Form von Trigeminusparästhesien mit Abhängigkeit von Luftdruckschwankungen (Ref. bestätigt die Existenz dieses Symptoms), die einseitige Hyposmie für alle Qualitäten nach leichten Schädeltraumen, die keine organische Schädigung des Bulbus oder der Fila olfact. als Ursache hat, die oft auffallend schlechte Lichtreaktion, die an einen Adie erinnert, ohne hierher zu gehören, die Pseudoparesen der Pat. mit Osteochondrosen, denen „alles aus der Hand fällt". Ob die Aufstellung von 3 Typen, in die sich diese Kranken einreihen lassen, ganz glücklich ist, möchte er allerdings offen lassen. Ein gewisser Schematismus lehrt den Neuling zwar sehen, verbaut aber zugleich auch die Aussicht auf das, was hinter dem Zaun liegt.

Alles in allem: Der Ansatz ist interessant; wäre er in Form einer Arbeit und nicht gleich in der eines Buches erschienen, so würde man ihm Beifall gezollt und wohlwollende Förderung gewünscht haben. Priv.-Doz. Dr. med. *H. Becker*, Würzburg.

A. Glaus, E. Grünthal, H. Heimann, R. Kuhn, Th. Spoerri und J. Wyrsch: **Beiträge zur Geschichte der Psychiatrie und Hirnanatomie.** (Bibliotheca Psychiatrica et Neurologica. Supplementa ad „Psychiatria et Neurologia", Fasc. 100.) 128 S., zahlr. Abb., S. Karker Verlag, Basel-New York 1957. Preis: brosch. DM 19,80.

Der Band ist Prof. Eugen Kahn zu seinem 70. Geburtstag gewidmet (Porträt). Ein Vorwort von Grünthal erinnert daran, daß K. von 1912—1924 Assistent und später Oberarzt an der Psychiatrischen Nervenklinik in München war. 1929 ging er als Prof. für Psychiatrie nach New Heaven an die Yale University School of Medicine, wo er bis 1946 tätig war. Kahn gehörte zu den besten Mitarbeitern *Kraepelins* und erfreute sich besonderer Beliebtheit bei seinen Kollegen. Die Schrift enthält geschichtliche Probleme, die — aufeinander abgestimmt — einen Einblick in die Entwicklung der Psychiatrie geben. Spoerri behandelt die Deutung psychopathologischer Phänomene im Laufe der Zeit, z. B. die Halluzinationen, Theorien der Schizophrenie: Immer spiegeln die wechselnden Ansichten den Kampf zwischen somatischer und geisteswissenschaftlicher Auffassung wider, d. h., die immer gleichbleibenden Grundprobleme. Diese sind auch das Thema eines Aufsatzes von Wyrsch der die Psychiatrie in großen Zügen bis Mitte des 19. Jahrhunderts, d. h. bis zu *Griesinger* hin, behandelt. Daran schließt sich die Arbeit von Kuhn über *Griesingers* Auffassung der psychischen Krankheiten, mit dessen Lehrbuch (2. Aufl. 1860) die moderne Psychiatrie anfängt. Er brachte vor allen Dingen Ordnung in die Begriffe und begründete den naturwissenschaftlichen Standpunkt in der Psychiatrie. Eine spezielle Frage, die Theorie der Wahnideen von *Ideler* findet eine kurze sachliche Besprechung durch Heimann. Über den vielfach verkannten Dichter und Arzt *Justinus Kerner* hat Glaus eine ansprechende Rechtfertigung geschrieben und gezeigt, daß seine Beschäftigung mit der Seherin von Prevorst teils aus psychiatrischem Interesse, teils aus Neigung zum Okkultismus hervorging, vor allem aber bedingt war durch sein tiefes Mitgefühl für die schwer neurotische Kranke. *Kerner* hat übrigens im Alter eine Klecksographie (vgl. Insel Nr. 34) verfaßt, eine Art Vorläufer des so umstrittenen Rorschachtestes. Die Hirnanatomie kommt zu Wort in der „Geschichte der makroskopischen Morphologie des menschlichen Großhirnreliefs nebst Beiträgen zur Entwicklung der Idee einer Lokalisierung psychischer Funktionen" von Grünthal, illustriert durch 28 Abbildungen aus den Werken der alten Anatomen. Diese Bilder lassen unmittelbar erkennen, wie unvollkommen die Vorstellungen schon von dem gröbsten Bau des Gehirns waren und wie spät erst einzelne Erkenntnisse heranreiften. Dies hängt z. T. damit zusammen, daß man sich scheute, eingehende Untersuchungen vorzunehmen, vor allem auch weil die Naturwissenschaft fast nur in Spekulationen sich erging, ohne die Objekte direkt zu beobachten. Im 17. Jahrhundert wurde das besser: *Thomas Willis* (1622—1675) gab die erste sachliche und klare Schilderung mit einigen guten Abbildungen, später folgte *S. Th. Sömmering* (1755—1830) mit einer genauen Darstellung der Hirnbasis. *Franz Josef Gall* (1758—1828) brachte ein überraschend richtiges Bild des Hirnreliefs, wenn er sich auch durch seine Theorie über die seelischen Organe geschadet hat. Es folgen *Rolando* (1829), *Ecker* (1869) und schließlich *Retzius* (1896) mit dem großen Werk „Das Menschenhirn, Studien zur makroskopischen Morphologie". Damit ist der Anschluß an die moderne Auffassung gefunden. Prof. Dr. med. *J. Hallervorden*, Gießen.

I. Rusznyák, M. Földi u. G. Szabó: **Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes.** 836 S., 252 z. T. farb. Abb., VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1957. Preis: DM 48,—.

Eine moderne Zusammenfassung der Anatomie und Physiologie des Lymphkreislaufes fehlte bisher; diese Lücke in hervorragender Weise ausgefüllt zu haben, ist das Verdienst der Verff., die auf Grund zahlreicher eigener Untersuchungen hierzu besonders berufen waren. Wenn sie zunächst davon ausgingen, die Genese des Ödems durch Klärung der Lymphstromverhältnisse aufzuhellen, so ist das vorliegende Buch weit über diesen Rahmen zu einer umfassenden Darstellung des Lymphkreislaufs hinausgewachsen. Der erste Abschnitt umfaßt Entstehung und Bau des Lymphgefäßsystems, also die Phylo- und Ontogenese und die Anatomie der Lymphgefäße, wobei besonders der Abschnitt über die spezielle Anatomie der Lymphgefäße der einzelnen Organe hervorzuheben ist. Besonders eingehend dargestellt wird im zweiten Teil die allgemeine Physiologie und Pathologie des Lymphgefäßsystems, wobei die Entstehung der Lymphe, die Rolle des Bindegewebes bei der Lymphbildung, die Resorption in die Lymphkapillaren, die Filtration und Resorption durch die serösen Häute, die Lymphströmung und die Zusammensetzung der Lymphe ausführlich behandelt werden. In einem dritten Abschnitt über die spezielle Physiologie und Pathologie des Lymphgefäßsystems finden die allgemeinen Ergebnisse ihre Anwendung auf die einzelnen Organe und spezielle klinische und pathologisch-anatomische Krankheitsbilder.

Die geschlossene Darstellung der Vielzahl der Ergebnisse aus verschiedenen Fachrichtungen verleihen der vorliegenden Monographie ihren besonderen Wert. Die umfassende Literaturzusammenstellung (64 Druckseiten!) und die sehr gute Ausstattung (mit 252 z. T. farbigen Abb.) erfüllen alle Wünsche.

Prof. Dr. med. W. *Büngeler*, München, Path. Inst. der Universität, Thalkirchner Str. 36.

Kongresse und Vereine

Gesellschaft für klinische Medizin, Berlin

Sitzung am 20. März 1957

W. Geißler, Berlin: **„Zur Diagnose und Differentialdiagnose der venösen Einflußstauung."** Betrachtet man am liegenden Menschen die Füllung der Jugularvenen, so zeigt sich physiologischerweise höchstens der untere Teil der Jugularvenen gefüllt bis zu einer Horizontalebene, die man durch den oberen Rand des Manubrium sterni legt. Steigt der Druck im rechten Vorhof an, so nimmt die Füllung der Halsvenen zu. Entleeren sich auch bei Erheben des Kopfes die Jugularvenen nicht, so besteht das Symptom der venösen Einflußstauung. Die Insuffizienz des rechten Herzens läßt sich schon frühzeitig durch die Palpation der Leber (Vergrößerung des linken Leberlappens, Urobilinogenurie), durch die einfache Betrachtung der großen Venen der rechten Halsseite sowie an den Erscheinungen des Venenabflusses der Handrückenvenen erkennen. Als weiteres Hilfsmittel dient das sogenannte *Plesch*sche Phänomen. Das ist die Jugularvenenstauung durch langsamen Druck mit der flachen Hand auf die Leber. Als Zeichen der extremen Einflußstauung kommt es zur charakteristischen Steigerung des Venendruckes, zum Auftreten eines systolisch-positiven Jugularvenen- und Lebervenenpulses, zu Zyanose, vorzeitigem Aszites, Ödemen usw. Nach Besprechung der klinischen Symptomatik wird an Hand eigener Erfahrungen über die piezoelektrische Registrierung des Venenpulses berichtet und die Kriterien des normalen und pathologischen Venenpulsbildes an Hand von Abbildungen aufgezeichnet. Unter dem klinischen Bild einer venösen Einflußstauung verbergen sich differentialdiagnostisch vor allem 4 Krankheitsbilder: die Trikuspidalinsuffizienz, die Trikuspidalstenose, die Pericarditis constrictiva und das Vena-cava-Syndrom. Die genaue Diagnostik dieser 4 Krankheitsbilder ist wegen der operativen Konsequenzen von ausschlaggebender Bedeutung für den Kranken. Die klinische Untersuchung einschließlich graphischer Registrierung des Venenpulses, röntgenologischer, kymographischer, elektro- und phonokardiographischer Analyse erlaubt nicht in allen Fällen eine genaue differentialdiagnostische Abgrenzung dieser 4 Krankheitsbilder untereinander. Hier hat sich der venöse Herzkatheterismus präoperativ als zusätzliches Untersuchungsverfahren gut bewährt. Der Vortragende bespricht an Hand eigener Fälle die einzelnen Krankheitsbilder in ihrer klinischen Symptomatik unter Hinzuziehung der oben genannten zusätzlichen Untersuchungsverfahren und legt besonderen Wert auf die bei der Herzkatheterisierung erhobenen Befunde. Letztere sind sehr charakteristisch und zeigen folgende hauptsächliche Kriterien: Für das Vena-cava-Syndrom ist der Drucksprung vor dem rechten Herzen typisch. Außerdem lassen sich Lage und Ausdehnung des Verschlusses durch Injektion von wenig Kontrastmittel leicht darstellen. Abgesehen von einer Erhöhung des Mitteldruckes im rechten Vorhof sowohl bei der Trikuspidalinsuffizienz als auch bei der Trikuspidalstenose und der Pericarditis constrictiva ist für die Trikuspidalinsuffizienz das ventrikelsystolische Plateau bzw. der ventrikelsystolische Druckanstieg (= Insuffizienzwelle) in der Vorhofdruckkurve beweisend. In schweren Fällen treten Zeichen der Ventrikularisation in der Vorhofdruckkurve auf. Die Trikuspidalstenose zeichnet sich durch den deutlichen atrio-ventrikulären Druckgradienten während der gesamten Diastole aus, der sich unter dosierter Arbeit noch erhöht. Für die Pericarditis constrictiva ist der steile frühdiastolische Druckabfall mit nachfolgendem Druckanstieg und Übergang in ein diastolisches Plateau („early diastolic dip") sowie die W-Form im Druckablauf des rechten Vorhofes charakteristisch. Es wird hervorgehoben, daß der „early diastolic dip" in der rechten Kammer zwar für die Pericarditis constrictiva charakteristisch, aber nicht spezifisch ist, sondern daß jeder Prozeß, der eine diastolische Füllungsbehinderung der rechten Kammer verursacht, ganz gleich, ob der Prozeß primär das Peri-, Myo- oder Endokard befällt, diese typischen Druckabläufe im rechten Ventrikel zeigen kann. Entscheidend ist immer die zugehörige Vorhofdruckkurve.

Sitzung am 17. April 1957

K. E. Hohlfeld, Berlin: **„Gastroskopische Magendiagnostik und Farbenfotografie."** Nach einleitenden Worten zur Geschichte der Magenendofotografie demonstrierte und erläuterte der Vortragende das von der Firma VEB Sekura Werke, Berlin N 4 hergestellte Fotogastroskop mit dem entsprechenden technischen Zubehör. Er führte dabei aus, daß mit diesem Gerät Farbaufnahmen im Magen bei einer Belichtungszeit von $^1/_{25}$ Sekunde unter Verwendung von Agfacolor-Tageslicht-Umkehrfilm gemacht werden können. Die anschließende Demonstration von 30 Farbdias — unter anderem einen Fall von Morbus Recklinghausen des Magens — bewies die außerordentliche Leistungsfähigkeit des Fotogastroskops, da auch bei peristaltischer Bewegung die Aufnahmen scharf gezeichnet sind und in natürlichen Farben zur Darstellung gelangen.

Dr. med. W. *Geißler*, Berlin.

Berliner Medizinische Gesellschaft

Sitzung am 22. Mai 1957

Edith Heischkel-Artelt, Frankfurt a. Main: **Fortschritt der Medizin und ärztliche Fortbildung — geschichtlich betrachtet.** Grundlage der Medizin ist die Lehre des Hippokrates bis weit in das Mittelalter hinein. Nur ganz gelegentlich fand sich im Frühmittelalter die Vorstellung, über die Medizin früherer Zeiten hinausgekommen zu sein. Die endgültige Lösung von der antiken Autorität fand jedoch erst gegen Ende des 18. Jahrhunderts statt. Die Fortschritte, die die Medizin im Laufe des 17.—18. Jahrhunderts gebracht hatte, führten die Wende herbei. Der Wunsch, sie den praktischen Ärzten sowohl wie den Wissenschaftlern zu schneller und regelmäßiger Kenntnis zu bringen, war Veranlassung zur Begründung der ersten medizinischen Fachzeitschrift im Jahre 1670. Die Zahl der Zeitschriften steigerte sich schnell und schon damals war es für die Ärzte schwierig, die Fülle des gebotenen Materials zu verarbeiten. — Einen weiteren Schritt bedeutete die Gründung der medizinischen Privatgesellschaft in Stralsund im Jahre 1773. Sie wurde Vorbild für ähnliche nachfolgende Gesellschaften. In Form einer Lesegesellschaft wurde den Mitgliedern die zunehmende Zahl von Zeitschriften, wie die ständig anwachsende Bibliothek zur Verfügung gestellt. Nach kleineren Orten wurden die Bücher versandt. Viel Idealismus lebte in diesen Gesellschaften, die sich sowohl im norddeutschen wie im süddeutsch-schweizerischen Raum schnell ausbreiteten. — Im Jahre 1781 erschien das 1. Referatenblatt, dem im 19. Jahrhundert weitere große Blätter, unter ihnen die Virchowschen Jahresberichte folgten. Fortbildungskurse und Akademien für ärztl. Fortbildung schlossen sich an. Unaufhaltsam wuchs die Menge der Literatur. Für den Wissenschaftler, der auf dem laufenden bleiben wollte, wurden neue Methoden gefunden. Dokumentation ist das Schlagwort für die Organisation wissenschaftlicher Arbeit. Randlochkarten-Hollerithverfahren-Anwendung elektronisch gesteuerter Maschinen sind ihre Wegpunkte in der Gegenwart.

H. F. Zipf, Berlin: **Ausschaltung der Lungensensibilität durch Endoanästhesie.** Der Wunsch, auf pharmakologischem Wege die Lungendehnungsrezeptoren auszuschalten, führte zur Prüfung neuerer Lokalanästhetika, die intravenös verabfolgt wurden. Die

gleichzeitige Prüfung mehrerer Stoffe, wie Procain, Pantocain, Tessalon und Do 9/3 gab bei den beiden letzteren eine sehr starke Wirkung im Vergleich zu den schwächeren von Procain und Pantocain. Die Wirkung von Do 9/3 war stabiler als die flüchtigere Wirkung der ersten 3 Stoffe.

An Hand von Abbildungen wird Wirkungseintritt, Wirkungsmaximum und Restitution nach totaler Ausschaltung der Lungendehnungsrezeptoren durch i.v. Injektion von Do 9/3 gezeigt. Durch ein integrierendes Verfahren ist es gelungen, die Wirkung in Zeitdauer zu fassen und sie sowohl auf dem Leuchtschirm zu verfolgen wie durch Tonbandaufnahme festzulegen.

Dr. med. *I. Szagunn*, Berlin.

Ärztlicher Verein München e. V., Vereinigung der Fachärzte für Innere Medizin Bayerns e. V., Vereinigung der praktischen Ärzte Bayerns e. V.

Sitzung am 11. Juli 1957

R. Worms, Paris: **Die Unterstützung der Antibiotikatherapie bei bakteriellen Infektionen** (ausführlich Nr. 35, S. 1224—1233).

Aussprache: G. Bodechtel wirft die Frage auf, ob nicht die Antibiotika eine unspezifische antientzündliche Wirkung besitzen. So konnte er bei einer mit Penicillin behandelten multiplen Sklerose den Rückgang der Pleozytose beobachten. *Heilmeyer* spricht von der cortisonähnlichen Wirkung der Antibiotika.

Antwort: Nach Ansicht von R. Worms ist die Wirkung des Penicillins bei der multiplen Sklerose durch die Beseitigung eines Begleitinfektes, wie sie bei der multiplen Sklerose so häufig sind, zu erklären. W. Trummert berichtet über ein therapieresistentes Panaritium einer seiner Patientinnen, das er auf Veranlassung des Vortragenden — im Hinblick auf die Tierliebe der Münchener — mit Pasteurellaantigen behandelte. Der Erfolg war verblüffend; Schmerzen und Bewegungseinschränkung schwanden in kurzer Zeit.

Dr. med *E. Platzer*, München.

Ärztlicher Verein München e. V.

Sitzung am 4. Juli 1957

H. Nachtsheim, Berlin: **Atomenergie und Erbgut** (ausführlich S. 1283—1290). Aussprache: H. Freund berichtet, daß bei der Gesundheitsabteilung des Bundesinnenministeriums die Einführung eines Strahlenpasses bereits von *Langendorff* in Vorschlag gebracht worden sei.

C. G. Schirren weist mit Nachdruck darauf hin, ein wie ernstes Problem die Streustrahlung bei Röntgendurchleuchtungen darstellt, vor allem bei der Magendurchleuchtung und ganz besonders bei den Kontrasteinläufen, die eine Herddosis von etwa 20 r an jedes Ovarium bringen.

Abschließend betont der Vortr. nochmals, wie wichtig der Schutz der Gonaden bei Röntgenuntersuchungen ist, auch die Belastung durch chemische Energie, z. B. von Lost, ist wahrscheinlich bedeutungsvoll.

Dr. med. *E. Platzer*, München.

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Wissenschaftliche Sitzung am 22. Februar 1957

H. Czermak: **Warum Reform der Kindergesundheitsfürsorge?** Die Säuglingssterblichkeit ist in Österreich nach den vorläufigen Ergebnissen gegenüber dem Vorjahr nicht wesentlich verändert. Sie beträgt 1956 4,4%, d. h. es wurden 115 000 Kinder lebend geboren, und etwa 5000 Säuglinge starben. Vergleiche mit der Statistik der west- und nordeuropäischen Länder des Vorjahres ergibt, daß Österreich bezüglich der Säuglingssterblichkeit an der Spitze steht. Von den 5000 Säuglingen, die Österreich jährlich verliert, könnten bei entsprechend ausgebauter Gesundheitsfürsorge etwa 2000 bis 2500 am Leben erhalten werden. Leider haben sich die Verhältnisse in 6 von den 9 Bundesländern auch im Vorjahr kaum verändert, ja in 4 Bundesländern sogar noch verschlechtert. Das gilt betrüblicherweise auch für Wien. Hier ist die Säuglingssterblichkeit von 4,1% wieder auf 4,6% angestiegen. Nur im Burgenland liegt die Ziffer noch höher als in Wien. In Wien stirbt jedes 21. Kind vor Beendigung des 1. Lebensjahres. In London, Helsinki, Amsterdam und Stockholm nur jedes 50. Kind, das lebend geboren wird. In der ganzen Welt wird gefordert, daß im Kampf gegen die Frühsterblichkeit in erster Linie die Betreuung der schwangeren Frauen intensiviert werden müsse. In Wien aber existiert eine von der Gesundheitsbehörde gelenkte Schwangerenfürsorge überhaupt nicht. Die eigentliche Ursache der hohen Säuglingssterblichkeit ist in den unzulänglichen Fürsorgeeinrichtungen zu suchen. Es wird der Vorschlag gemacht, einen Modellversuch, wie er in Erlangen unternommen wurde, in die Wege zu leiten. Der Versuch von Erlangen hat gezeigt, daß beim Zusammenwirken günstiger klinischer, fürsorgerischer und sozialer Bedingungen die Sterblichkeit auf weniger als zwei Prozent gesenkt werden konnte. Ein Modellversuch in Österreich hätte den Vorteil, daß sofort mit der Arbeit begonnen werden könnte.

(Selbstbericht)

KLEINE MITTEILUNGEN

Tagesgeschichtliche Notizen

— Das Statistische Bundesamt Wiesbaden meldet 143 604 Todesfälle im Bundesgebiet für das 1. Vierteljahr 1957. Über die Aufgliederung nach Todesursachen geben wir auszugsweise einige Zahlen wieder:

Todesursache	Anzahl
Herzkrankheiten	27 286
Bösartige Neubildungen	23 554
Gefäßstörungen des Zentralnervensystems	23 389
Krankheiten der Atmungsorgane	12 953
davon Lungenentzündungen	5 657
Tuberkulosen	2 193
Krankheiten der Leber und Gallenwege	3 719
Nephritis und Nephrose	1 356
Unfälle	6 214
davon Kraftfahrzeugunfälle	2 317
Selbstmorde	2 241
Diphtherie	21
Kinderlähmung	43

— Aus der von Oberregierungsrat Dr. Heinsohn vom Statistischen Landesamt Hamburg veröffentlichten, nach nordischem Muster aufgestellten Hamburger Krebsstatistik geht u. a. hervor, daß unter Berücksichtigung aller Organsysteme Ende 1954 aus dem Registrierungsjahr 1954 rund 9% der Männer und 22% der Frauen noch am Leben waren (Symptomfreiheit nach 5 Jahren). Rund 80% des gesamten Bestandes an weiblichen Registrierten betrafen Krebse der Brustdrüse und der weiblichen Geschlechtsorgane. Von ihnen waren 55,2% bzw. 52,5% länger als 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn noch am Leben. Die durchschnittliche Bestandsziffer auf 10 000 der Bevölkerung liegt in den für beide Geschlechter vergleichbaren Organgruppen, also unter Ausschluß der Krebse der Genitalorgane, beim Mann durchwegs höher als bei der Frau, und zwar mehr als doppelt so hoch in der Organgruppe Mundhöhle und Rachen und über 4mal so häufig bei den männlichen Atmungsorganen. Bei letzteren nimmt vom 40. Lebensjahr ab die Häufigkeit für registrierte Männer mit zunehmenden Altersgruppen bis zum Zehnfachen der registrierten Frauen zu. Die Krebserkrankungsziffer in Organgruppen, die für Männer und Frauen vergleichbar sind, läßt in den meisten Altersgruppen eine etwa doppelt so hohe Krebsgefährdung der männlichen Bevölkerung erkennen. Die männliche Bevölkerung war insbesondere an Krebs der Atmungsorgane in allen Altersgruppen um ein Vielfaches krebsbedrohter als die weibliche Bevölkerung. Bei den 60—70jährigen Männern lag die Erkrankungsziffer an Krebs der Atmungsorgane 10mal so hoch als für Frauen in dieser Altersgruppe.

— Die am 1. Juni in Kraft getretene Neufassung der Zulassungsordnungen für Kassenärzte und Kassenzahnärzte ermöglicht nach Ansicht des Bundesarbeitsministeriums die Neuzulassung von insgesamt etwa 4000 Ärzten und Zahnärzten.

— Das Bundeswirtschaftskabinett hat unter Vorsitz von Vizekanzler *Blücher* die vorgesehenen Maßnahmen zur Verbesserung der Lage des Krankenpflegepersonals im

Grundsatz gebilligt. Diese Maßnahmen haben eine wöchentliche Arbeitszeit von 48 Stunden und eine gerechtere Bezahlung der Krankenschwestern zum Ziele. Außerdem soll jede geprüfte Schwester ein angemessenes Einzelzimmer erhalten. Der Bundesbeauftragte für Fragen der Angestellten und der freien Berufe, Sonderminister a. D *Schäfer*, teilte ergänzend dazu mit, daß diese Vorschläge nur dann zu verwirklichen seien, wenn die Krankenanstalten sich modernisieren könnten und wenn sie einen vollen Ausgleich ihrer Betriebskosten erhielten. Das würde indessen eine Anhebung des Pflegesatzes und weiter eine Erhöhung der Krankenkassenbeiträge mit sich bringen. Schäfer meinte, daß die Mehraufwendungen sich durch eine Beitragserhöhung von 0,4 Prozent decken ließen. Zur Zeit müsse das Krankenpflegepersonal im Schnitt 63,5 Stunden wöchentlich arbeiten. In Berlin sei allerdings bereits die 48-Stunden-Woche eingeführt, während in Hamburg und Frankfurt die im Tarifvertrag für die freien Schwestern festgelegte 54-Stunden-Woche eingehalten werde. Die Einführung der 48-Stunden-Woche würde die Einstellung von weiteren 25 000 Schwestern erfordern.

— Als Ergebnis einer Untersuchung der Mayo-Klinik an 200 Zwillingspaaren, darunter 87 eineiigen, wurde festgestellt, daß der Blutdruck erbgleicher Zwillinge im Gegensatz zu dem zweieiiger in bezug auf Höhe und Reaktionen grundsätzliche Ähnlichkeit aufweist, die durch verschiedene Lebensweise, Ernährung und andere äußere Umstände nicht beeinflußt wird.

— Fraenkel-Conrat gelang es, ein synthetisches Virus zu schaffen, indem er es aus den Aufbauteilen zweier verschiedener Naturviren zusammengefügt hat Er konnte einen „Virushybrid" erzielen, der zusammengesetzt wurde aus dem nichtinfektiösen Proteinbestand eines krankheitserregenden Virus und dem Nukleinsäureteil eines nicht krankheitserregenden Virus. Dieses synthetische Virus wirkt immunisierend, ohne infizierende Wirkung zu haben. Das eröffnet Aussichten auf eine Umwälzung in der Immunologie und könnte zum Beispiel die Schutzimpfung in neue Bahnen lenken.

— Das deutsch-amerikanische Ehepaar *Theo und Dora Büttner* hat zweieinhalb Millionen DM dem „Göttinger Universitätsbund" für die Krebsforschung vererbt. Das Ehepaar verdiente dieses Vermögen in Amerika durch den Verkauf von Handarbeitsvorlagen. Weil noch mit den USA-Behörden über die Erbschaftssteuer verhandelt wird, steht die Höhe der Auszahlung an die Universität noch nicht fest.

— Rundfunksendungen: Österreichischer Rundfunk, 2. Programm, 9. 9. 1957, 16.00: Wir haben für Sie gelesen. Geisteswissenschaftliche und psychologische Werke. Manuskript: Wilhelm Alt. 1. Programm am 10. 9. 1957, 8.45: Vorbeugende Medizin: Verdauungsstörungen. Manuskript: Dr. Oskar Julius Leisner. Lokalsendung, 1. Programm, Graz, 11. 9. 1957, 14.25: Wundertäter der Antike. Manuskript: Trude Fontana. WDR, 9. 9. 1957, 17.35: Für die Frau. Reicht der Kinderarbeitsschutz aus? Eine Betrachtung von Dr. Rosemarie Nemitz. NDR, 11. 9. 1957, 10.15: Schulfunk: Das kann ich nicht lesen (aus der Reihe „Der Arzt spricht", 6. bis 9. Schuljahr). Am 12. 9. 1957, 8.45: Für die Frau: Heilklima Häuslichkeit. Was kann die Hausfrau gegen die Managerkrankheit tun? Ein Gespräch mit Prof. Jores. Österreichischer Rundfunk, Fernsehen: 8. 9. 1957, 20.15 „... und hätten die Liebe nicht." Ein Filmbericht über das Kinderdorf Imst.

— Der Arbeitsausschuß Medizin der Deutschen Gesellschaft für Dokumentation führt am 23. Oktober 1957 im Hörsaal der I. Univ.-Frauenklinik München, Maistraße 11, eine öffentliche Vortragstagung durch. Es soll die rationelle Erfassung und Auswertung von Krankengeschichten und Literatur mit Lochkarten, Randlochkarten, Sichtlochkarten usw. besprochen werden. Näheres: Dr. O. Nacke, Bielefeld, Stapenhorststraße 62.

— Die Sektion Hygiene der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin und die Medizinisch-wissenschaftliche Gesellschaft für die gesamte Hygiene führen ihre Jahrestagung 1957 vom 26. bis 28. September in Leipzig durch. Auskünfte durch Prof. Dr. med. habil. E. Holstein, Berlin-Lichtenberg, Nöldnerstr. 42.

— Das 3. Leberkolloquium in Bad Bertrich findet am 18./19. Oktober 1957 statt. Auskunft erteilt Herr Prof. Dr. med. R. Mancke, Chefarzt der Inn. Abt. des Stadtkrankenhauses (24b) Rendsburg, Lilienstr.

— Der Bund der Deutschen Medizinalbeamten veranstaltet vom 24. bis 26. Oktober 1957 in Baden-Baden eine Fortbildungstagung mit Themen aus der Gerichtsmedizin und der Tuberkulosefürsorge. Auskunft: Med.-Rat Dr. Hufnagel, Staatl.-Ges.-Amt Bruchsal.

— Vom 23.—26. Oktober wird zum ersten Mal ein balneologisch-physikalischer Fortbildungskurs in Baden-Baden durchgeführt. Referenten: Grote, Glotterbad; Kühnau, Hamburg; Schoberth, Erlangen; Fassbender, Mainz; Fähndrich, Baden-Baden; Ratschow, Darmstadt; Pierach, Nauheim; Jaup, Bad Kissingen; Weissbecker, Freiburg. Teilnehmergebühr: DM 20,—. Anmeldungen und Auskünfte: Geschäftsstelle des Fortbildungskurses, Kurdirektion Baden-Baden, Augustaplatz 1.

Geburtstag: 75.: Am 2. 8. 1957 der verdiente und bekannte Hamburger Chirurg Prof. Roedelius. Zu seinem verdienstvollen Wirken gehören u. a. die Leitung der I. Chirurgischen Klinik des Barmbeker Krankenhauses, die Leitung der Chirurgischen Klinik des jetzigen Allgemeinen Krankenhauses Eilbek, das seinerzeit noch den Namen Gerhard-Wagner-Krankenhaus trug, und die Leitung der II. Chirurgischen Klinik in Eppendorf. Auch heute steht Prof. Roedelius als Hauschirurg eines Kinderkrankenhauses und in seiner chirurgischen Privatpraxis noch fast täglich am Operationstisch.

Hochschulnachrichten: Berlin (F. U.): Prof. Dr. med. Hugo Gasteiger wurde als Ordinarius auf den planm. Lehrstuhl für Augenheilkunde berufen. Die Berufungsliste lautete: 1. Prof. Dr. Hugo Gasteiger, Berlin; 2. Prof. Dr. Hans Pau, Münster, und Prof. Dr. Hans-Felix Piper, Kiel; 3. Prof. Dr. Fritz Hollwich, Frankfurt a. M., und Prof. Dr. Erich Weigelin, Bonn. — Der Priv.-Doz. Dr. med. Heinz Grimmer, Oberarzt an der Klinik f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, wurde zum apl. Prof. ernannt. — Dr. med. Heinz Grunze, Ass. an der II. Med. Klinik u. Poliklinik im Städt. Krankenhaus Westend, erhielt die venia legendi für Inn. Medizin. — Dr. med. Sophie Rust, wiss. Assistentin an der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, erhielt die venia legendi für Haut- und Geschlechtskrankheiten. — Dr. med. Hans Rettig, Oberarzt an der Orthopädischen Klinik (Oskar-Helene-Heim), erhielt die venia legendi für Orthopädie. — Dr. med. Horst Gansau, wiss. Assistent an der Städt. Frauenklinik Charlottenburg, erhielt die venia legendi für Geburtshilfe und Gynäkologie. — Dr. med. Joachim Schmitt, wiss. Assistent an der II. Med. Klinik und Poliklinik im Städt. Krankenhaus Westend, erhielt die venia legendi für Innere Medizin. — Priv.-Doz. Dr. med. Walter Frommhold, Dirig. Arzt der Strahlenabteilung im Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhaus, wurde anläßlich eines Forschungsaufenthaltes in den USA vom 1. 1. bis 30. 6. 1957 zum teaching fellow in Radiology an der Harvard-University ernannt.

Freiburg i. Br.: Prof. Dr. Dr. Josef Schumacher, Leiter des Medizingeschichtlichen Instituts, wurde zum Honorarprof. ernannt. — Der Prof. Dr. Hans Rehm, Direktor der Universitäts-Zahn- und Kieferklinik wurde zum o. Prof. ernannt; außerdem wurde er in Würdigung seines führenden und hervorragenden Mitwirkens am Fortschritt der Zahnheilkunde zum Ehrenvizepräsidenten des XII. Kongresses der Fédération Dentaire Internationale erhoben.

Gießen: Prof. Dr. Alfred Brüggemann, em. Ordinarius für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, wurde von der Deutschen Gesellschaft der Hals-, Nasen- und Ohrenärzte zum Ehrenmitglied ernannt. — Prof. Dr. Victor R. Ott, Ordinarius für Physikalische Medizin und Balneologie und Direktor des Instituts für Physikalische Medizin und Balneologie, Bad Nauheim, wurde von der Schweizerischen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rheumatologie zum korresp. Mitglied ernannt. — Priv.-Doz. Oberreg.-Med.-Rat Dr. med. Richard Kraemer, Chefarzt der Versorgungsärztlichen Untersuchungsstelle Rheinland-Pfalz, Mainz, wurde zum apl. Prof. ernannt. — Priv.-Doz. Dr. med. Werner Schäfer, Direktor am Max-Planck-Institut für Virusforschung, Tübingen, wurde von der Akademie der Naturforscher (Leopoldina) mit der Carus-Medaille ausgezeichnet.

Bezugsbedingungen: Vierteljährlich **DM 6.40**, für Studenten und **nicht vollbezahlte Ärzte DM 4.80** vierteljährlich zuz. DM 1.— Postgebühren. In der **Schweiz** Fr. 10.— einschl. Postgeld; in **Österreich** S. 40.— einschl. Porto; in den **Niederlanden** hfl. 5.80 + 2.35 Porto; in **USA** $ 1.55 + 0,65 Porto; **Preis des Heftes DM 1.—.** Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/4 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Quartals erfolgt. Alle 8 Tage erscheint ein Heft Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Photokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr. 1, Tel. 6 67 67. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 59 39 27. Postscheck München 129, Postscheck Bern III 195 48 und Postscheck Wien 109 305. Konto 408 264 bei der Bayerischen Vereinsbank München. Druck: Carl Gerber, München 5, Angertorstraße 2.